



EP 00 19673

REC'D 21 NOV 2000	
WIPO	PCT

4

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 28 575.9

Anmeldetag: 14. Juni 2000

Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/DE

Bezeichnung: Integrinliganden

IPC: C 07 D, A 61 K

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. Oktober 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

B-G-L

I

wobei B, G und L folgende Bedeutung haben:

10

L ein Strukturelement der Formel I_L

-U-T

I_L

wobei

15

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolierbarer Rest
oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

20

-U- $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder $=CR_L^1-$
bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

25

X_L CR_L³R_L⁴, NR_L⁵, Sauerstoff oder Schwefel,

R_L¹, R_L², R_L³, R_L⁴

30

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH,
-NR_L⁶R_L⁷, -CO-NH₂, einen Halogenrest, einen verzweig-
ten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, C₃-C₇-
Cycloalkyl-, -CO-NH(C₁-C₅-Alkyl), -CO-N(C₁-C₅-Alkyl)₂
oder C₁-C₄-Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substi-

35

tuierten Rest C₁-C₂-Alkylen-T, C₂-Alkenylen-T oder
C₂-Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten
Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig von-
einander zwei Reste R_L¹ und R_L² oder R_L³ und R_L⁴ oder
gegebenenfalls R_L¹ und R_L³ zusammen einen, gegebenen-
falls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten
oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der
bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O,
N, S enthalten kann,

45

283/2000 Mec

14.6.2000

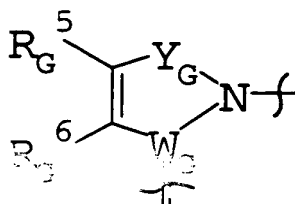
2

 R_L^5, R_L^6, R_L^7

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-, $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder CO -Alkylen-Arylrest,

bedeuten,

G ein Strukturelement der Formel I_G

 I_G

wobei

der Einbau des Strukturelements G in beiden Orientierungen erfolgen kann und

Y_G $CO, CS, C=NR_G^2$ oder $CR_G^3R_G^4$,

R_G^2 Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-, C_3-C_7 -Cycloalkyl- oder $-O-C_3-C_7$ -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, $-O$ -Aryl, Arylalkyl- oder $-O$ -Alkylen-Arylrest,

 R_G^3, R_G^4

unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynyl- oder C_1-C_4 -Alkoxyrest oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-O-$ oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkylrest,

 R_G^5 und R_G^6

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten,

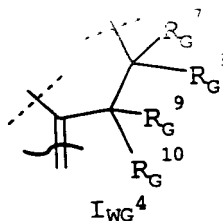
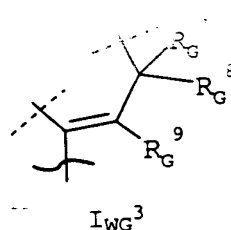
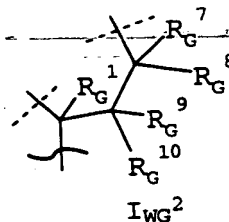
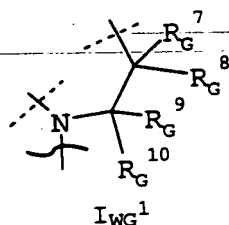
anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

wobei man bei diesem anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus als Substituenten unabhängig voneinander bis zu vier Substituenten aus der Gruppe

Hydroxy, Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls mit Halogen substituierten C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Thioalkyl oder C₁-C₄-Alkylrest oder einen, gegebenenfalls mit Halogen substituierten Aryl-, Hetaryl- oder C₃-C₇-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls mit Halogen substituierten Rest -SO₂-C₁-C₄-Alkyl, -SO-C₁-C₄-Alkyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, -SO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, -SO₂-Aryl oder -SO-Aryl

auswählt,

W_G ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_{WG}¹ bis I_{WG}⁴,



R_G¹ Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxyrest,

1101100

R_G^7 , R_G^8 , R_G^9 , R_G^{10}

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe,
 -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten,
 gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -
 Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-,
 C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl- oder C_1 - C_4 -Alky-
 len- C_3 - C_7 -Heterocycloalkenylrest, einen verzweigten oder
 unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest
 C_1 - C_4 -Alkylen- OR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen-CO- OR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen-
 O-CO- R_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen-CO- R_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen-SO₂-
 $NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen-CO- $NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen-O-CO-
 $NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $NR_G^{12}R_G^{13}$ oder C_1 - C_4 -Alkylen-S R_G^{11} ,
 C_1 - C_4 -Alkylen-SO- R_G^{11} , einen Rest -S- R_G^{11} , -O- R_G^{11} ,
 -SO- R_G^{11} , -SO₂- R_G^{11} , -CO- OR_G^{11} , -O-CO- R_G^{11} , -O-CO- $NR_G^{12}R_G^{13}$,
 -SO₂- $NR_G^{12}R_G^{13}$, -CO- $NR_G^{12}R_G^{13}$, - $NR_G^{12}R_G^{13}$ oder CO- R_G^{11} , einen
 gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-,
 Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder jeweils
 unabhängig voneinander zwei Reste R_G^7 und R_G^9 oder R_G^8 und
 R_G^{10} oder R_G^7 und R_G^8 oder R_G^9 und R_G^{10} zusammen einen, ge-
 gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättig-
 ten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus
 oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus
 der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen ent-
 halten kann,

R_G^{11} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
 gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -
 Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-,
 mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylen-
 rest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-,
 Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl,
 C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-,
 Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -
 Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,

R_G^{12} , R_G^{13}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -
 Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_5 -Alkylen-
 C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder
 Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substi-
 tuierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-,
 Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cyclo-
 alkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-,
 C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,
 oder einen Rest -SO₂- R_G^{11} , -CO- OR_G^{11} , -CO- $NR_G^{11}R_G^{11}$ * oder

-CO-R_G oder beide Reste R_G¹² und R_G¹³ bilden zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen Stickstoffhaltigen Carbocyclus

und

5

R_G^{11*} einen von R_G¹¹ unabhängigen Rest R_G¹¹

bedeuten,

10

B ein Strukturelement, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts einen Abstand von 4 bis 15 Atombindungen zu Strukturelement G aufweist,

15

sowie die physiologisch vertretlichen Salze, Prodrugs und die enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen und tautomeren Formen.

20

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Strukturelement B ein Strukturelement der Formel I_B

25



bedeutet, wobei A und E folgende Bedeutung haben:

A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe:

30

ein 4- bis 8-gliedriger monocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 4 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

35

40

oder

45

ein 9- bis 14-gliedriger polycyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die

6

H O O O O O O O

Kohlenstoffe substituiert sein können,
mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt
aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten
ist,

5

ein Rest

10



wobei

15

Z_A^1 Sauerstoff, Schwefel oder gegebenenfalls substituier-
ter Stickstoff und

Z_A^2 gegebenenfalls substituierten Stickstoff, Sauerstoff
oder Schwefel

20

bedeuten,

oder ein Rest

25



wobei

30

R_A^{18} , R_A^{19}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C_1-C_3 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl-, C_1-C_5 -
Alkylen- C_1-C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylamino-
alkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen,
gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocyclo-
alkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3-C_7 -Cyclo-
alkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-,
 C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen-
Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen
Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$

40

bedeuten,

45

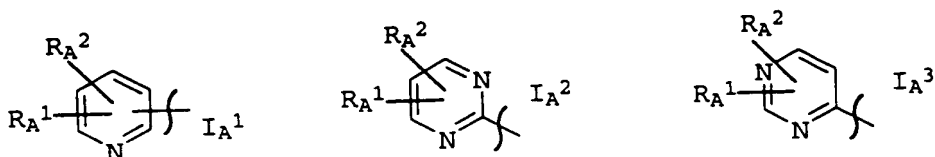
und

E ein 9-er-Strukturelement, das Strukturelement A mit dem Strukturelement G kovalent verbindet, wobei die Anzahl der Atombindungen entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts E 3 bis 14 beträgt.

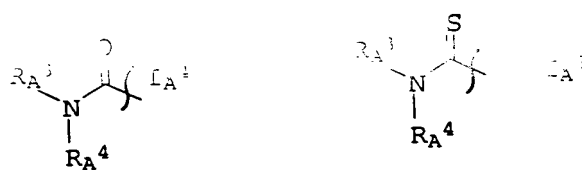
5

3. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet daß man als Strukturelement A ein Strukturelement, ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_A¹ bis I_A¹⁸ verwendet,

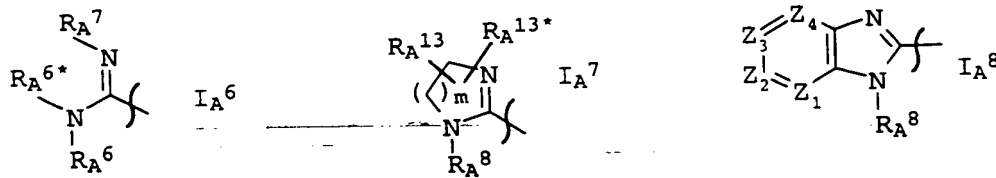
10



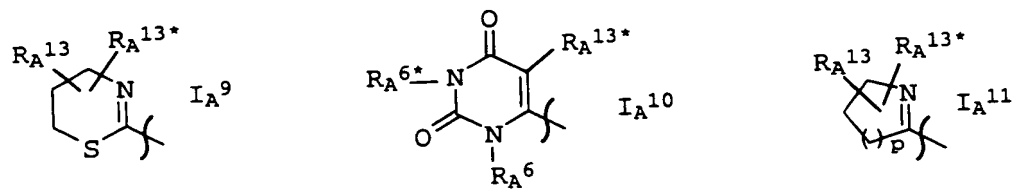
15



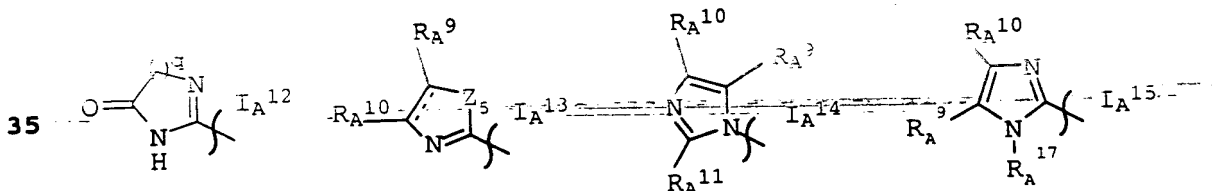
20



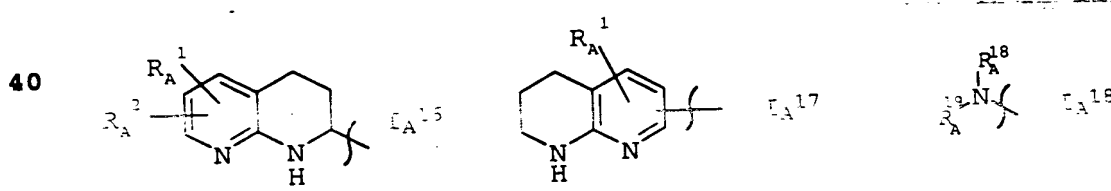
25



30



35



40

45

14.07.11.00

wobei

m, p, q

unabhängig voneinander 1, 2 oder 3,

5

R_A^{14} , R_A^{15}

10

15

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder CO - C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, Hetarylalkyl- oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen Rest CO -O- R_A^{14} , O- R_A^{14} , S- R_A^{14} , $NR_A^{15}R_A^{16}$, CO - $NR_A^{15}R_A^{16}$ oder $SO_2NR_A^{15}R_A^{16}$ oder beide Reste R_A^{14} und R_A^{15} zusammen einen anellierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder 6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann,

R_A^{16} , R_A^{17}

20

25

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen Rest CO -O- R_A^{16} , O- R_A^{16} , S- R_A^{16} , $NR_A^{17}R_A^{18}$, SO_2 - $NR_A^{17}R_A^{18}$ oder CO - $NR_A^{17}R_A^{18}$,

wobei

30

35

R_A^{16} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder C_1 - C_6 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R_A^{17} , R_A^{18} ,

40

45

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, CO - C_1 - C_6 -Alkyl-, SO_2 - C_1 - C_6 -Alkyl-, COO - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO -NH- C_1 - C_6 -Alkyl-, Arylalkyl-, COO -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl-, CO -NH-Alkylen-Aryl-, CO -NH-Alkylen-Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, CO -Aryl-, CO -NH-Aryl-, SO_2 -Aryl-, Hetaryl-, CO -NH-Hetaryl-, oder CO -Hetarylrest bedeuten,

R_A^3, R_A^4

unabhängig voneinander Wasserstoff, $-(CH_2)_n-(X_A)_j-R_A^{12}$,
 oder beide Reste zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen,
 gesättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Hetero-
 cyclus der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder ver-
 schiedene Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, wobei
 der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem
 Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes,
 gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus
 ankondensiert sein kann,

wobei

n 0, 1, 2 oder 3,

j 0 oder 1,

R_A $-CO-$, $-O-N(R_X^1)-$, $-N(R_X^1)-CO-$, $-N(R_X^1)-CO-N(R_X^{1*})-$,
 $-N(R_X^1)-CO-O-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-SO_2-N(R_X^1)-$, $-SO_2-O-$,
 $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-O-CO-N(R_X^1)-$, $-N(R_X^1)-$ oder
 $-N(R_X^1)-SO_2-$,

R_A^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
 gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkylrest, einen
 gegebenenfalls mit C_1-C_4 -Alkyl oder Aryl substituier-
 ten C_2-C_6 -Alkynyl- oder C_2-C_6 -Alkenylrest oder einen
 mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten
 substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder
 ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei ver-
 schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten
 kann, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest,
 wobei zwei Reste zusammen einen anellierten,
 gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo-
 cyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei ver-
 schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten
 kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls
 substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer,
 gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, unge-
 sättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert
 sein kann, oder der Rest R_A^{12} bildet zusammen mit R_X^1
 oder R_X^{1*} einen gesättigten oder ungesättigten C_3-C_7 -
 Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere
 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N
 enthalten kann,

R_X¹, R_X^{1*}

- 5 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₁₂-Alkinyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-O-C₁-C₆-Alkyl- oder SO₂-C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl, Arylalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, SO₂-Aryl-, Hetaryl, CO-Hetaryl- oder SO₂-Alkylen-Arylrest,
- 10

R_A⁶, R_A^{6*}

- 15 Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, -CO-O-C₁-C₄-Alkyl-, Arylalkyl-, -CO-O-Alkylen-Aryl-, -CO-O-Allyl-, -CO-C₁-C₄-Alkyl-, -CO-Alkylen-Aryl-, C₃-C₇-Cycloalkyl- oder -CO-Allylrest oder in Strukturelement 1, beide Reste R_A⁶ und R_A^{6*} zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,
- 20

R_A⁷ Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH₂, einen verzweigten

- 25 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl- oder -O-CO-C₁-C₄-Alkylrest, oder einen gegebenenfalls substituierten Arylalkyl-, -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest, oder beide
- 30 Reste R_A⁶ und R_A⁷ zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

35

R_A⁸ Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, CO-C₁-C₄-Alkyl-, SO₂-C₁-C₄-Alkyl- oder CO-O-C₁-C₄-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, CO-Aryl-, SO₂-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl-, SO₂-Alkylen-Aryl-, CO-O-Alkylen-Aryl- oder Alkylen-Arylrest,

40

R_A⁹, R_A¹⁰

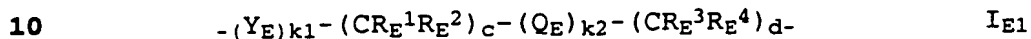
- 45 unabhängig voneinander Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C₃-C₇-Cyclo-

- alkylrest oder einen Rest CO-O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, oder beide Reste R_A^9 und R_A^{10} zusammen in Strukturelement I_A^{14} einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,
- 5
- 10 R_A^{11} Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder
- 15 $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$,
- R_A^{17} Wasserstoff oder in Strukturelement I_A^{16} beide Reste R_A^9 und R_A^{10} zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,
- 20
- 25 R_A^{18} , R_A^{19} unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl-, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkenyl-, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkynyl-, $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkylen-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder
- 30 Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen- $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen-Heterocycloalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,
- 35 oder einen Rest $-\text{SO}_2\text{-R}_G^4$, $-\text{CO-OR}_G^4$, $-\text{CO-NR}_G^4\text{R}_G^{4*}$ oder $-\text{CO-R}_G^4$
- Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen oder
- 40 einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren $\text{C-C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl- oder $\text{C-C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxyrest.
- Z^5 NR_A^8 , Sauerstoff oder Schwefel
- 45 bedeuten.

12

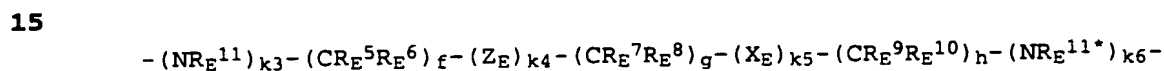
4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet daß man das Spacer-Strukturelement E aus zwei bis vier Teilstrukturelementen, ausgewählt aus der Gruppe E¹ und E² zusammensetzt, wobei die Reihenfolge der Verknüpfung der Teilstrukturelemente beliebig ist und E¹ und E² folgende Bedeutung haben:

E¹ ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}



und

E² ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}



I_{E2}

20 wobei

c, d, f, g, h
unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

25 ~~k1, k2, k3, k4, k5, k6~~
unabhängig voneinander 0 oder 1,

X_E, Q_E

30 unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituier-
ten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen,
aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der
bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder
verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N,
O oder S enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe
35 und/oder die Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert
sein können,

Y_E, Z_E

40 unabhängig voneinander CO, CO-NR_E¹², NR_E¹²-CO, Schwefel,
SO, SO₂, SO₂-NR_E¹², NR_E¹²-SO₂, CS, CS-NR_E¹², NR_E¹²-CS, CS-O,
O-CS, CO-O, O-CO, Sauerstoff, Ethinylen, CR_E¹³-O-CR_E¹⁴,
C(=CR_E¹³R_E¹⁴), CR_E¹³=CR_E¹⁴, -CR_E¹³(OR_E¹⁵)-CHR_E¹⁴- oder
-CHR_E¹³-CR_E¹⁴(OR_E¹⁵)-,

45

$R_E^1, R_E^2, R_E^4, R_E^5, R_E^6, R_E^7, R_E^8, R_E^9, R_E^{10}$

5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest $-(CH_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig von-
 10 einander jeweils zwei Reste R_E^1 und R_E^2 oder R_E^3 und R_E^4 oder R_E^5 und R_E^6 oder R_E^7 und R_E^8 oder R_E^9 und R_E^{10} zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann,

15

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

z 0 oder 1

20

W_E $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-\text{CO}-$, $-N(R_W^2)-\text{CO}-N(R_W^{2*})-$,
 $-N(R_W^2)-\text{CO}-O-$, $-O-$, $-S-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-N(R_W^2)-$, $-\text{SO}_2-O-$,
 $-\text{CO}-O-$, $-O-\text{CO}-$, $-O-\text{CO}-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-$ oder $-N(R_W^2)-\text{SO}_2-$,

R_W^2, R_W^{2*}

25

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl-, $\text{CO}-C_1-C_6$ -Alkyl-, $\text{CO}-O-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $\text{SO}_2-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $\text{CO}-O$ -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylrest,

30

35

R_E^{17} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C_1-C_4 -Alkyl oder Aryl substituierten C_2-C_6 -Alkinyl- oder C_2-C_6 -Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_6-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_1-C_6 -Alkylen- C_5-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_7-C_{20} -Tricycloalkyl- oder C_1-C_6 -Alkylen- C_7-C_{20} -Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder

45

- aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_E^{17} bildet zusammen mit R_w^2 oder R_w^{2*} einen gesättigten oder ungesättigten C_3 - C_7 -Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,

R_E^{11} , R_E^{11*}

- unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_{12} -Alkynyl-, CO - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO -O- C_1 - C_6 -Alkyl-, CO -NH- C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, CO -NH- C_1 - C_6 -Alkyl- oder SO_2 - C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl-, Arylalkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, CO -O-Alkylen-Aryl-, CO -NH-Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl-, CO -NH-Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Hetarylrest,

- R_E^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_8 -Alkynyl-, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl Rest oder einen Rest CO - R_E^{16} , $COOR_E^{16}$ oder SO_2 - R_E^{16} ,

R_E^{13} , R_E^{14}

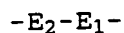
- unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

- R_E^{15} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_5 -Alkyl-, C_2 - C_5 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R_E^{16} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynyl- oder C_1-C_5 -Alkylen- C_1-C_4 -Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest

bedeuten.

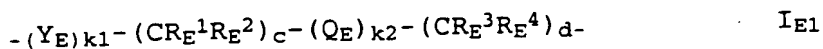
5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Spacer-Strukturelement E ein Strukturelement der Formel I_{E1E2} verwendet



I_{E1E2}

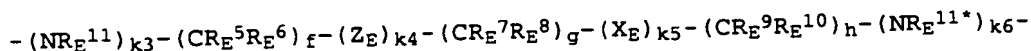
und E^1 und E^2 folgende Bedeutung haben:

E^1 ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}



und

E^2 ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}



$I_{E2},$

wobei

c, d, f, g, h unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

$k1, k2, k3, k4, k5, k6$ unabhängig voneinander 0 oder 1,

X_E, Q_E

unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe

und/oder die Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können,

Y_E, Z_E

- 5 unabhängig voneinander CO, CO-NR_E¹², NR_E¹²-CO, Schwefel, SO, SO₂, SO₂-NR_E¹², NR_E¹²-SO₂, CS, CS-NR_E¹², NR_E¹²-CS, CS-O, O-CS, CO-O, O-CO, Sauerstoff, Ethinylen, CR_E¹³-O-CR_E¹⁴, C(=CR_E¹³CR_E¹⁴), CR_E¹³=CR_E¹⁴, -CR_E¹³(OR_E¹⁵)-CHR_E¹⁴- oder -CHR_E¹³-CR_E¹⁴(OR_E¹⁵)-,

10

R_E¹, R_E², R_E³, R_E⁴, R_E⁵, R_E⁶, R_E⁷, R_E⁸, R_E⁹, R_E¹⁰

- unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest -(CH₂)_x-(W_E)_z-R_E¹⁷, einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Heteraryl- oder Heterarylalkylrest oder unabhängig voneinander jeweils zwei Reste R_E¹ und R_E² oder R_E³ und R_E⁴ oder R_E⁵ und R_E⁶ oder R_E⁷ und R_E⁸ oder R_E⁹ und R_E¹⁰ zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann,

25

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

z 0 oder 1,

30

W_E -CO-, -CO-N(R_w²)-, -N(R_w²)-CO-, -N(R_w²)-CO-N(R_w^{2*})-, -N(R_w²)-CO-O-, -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂-N(R_w²)-, -SO₂-O-, -CO-O-, -O-CO-, -O-CO-N(R_w²)-, -N(R_w²)- oder -N(R_w²)-SO₂-,

R_w², R_w^{2*}

35

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₈-Alkinyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-O-C₁-C₆-Alkyl- oder SO₂-C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Heteraryl-, Heterarylalkyl-, Arylalkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl-, SO₂-Aryl-, CO-Heteraryl- oder SO₂-Alkylen-Arylrest,

40

R_E¹⁷ Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest,

45

5 eine gegebenenfalls mit C_1 - C_4 -Alkyl- oder Aryl substitu-
 10 tierten C_2 - C_6 -Alkynyl- oder C_2 - C_6 -Alkenylrest, einen
 gegebenenfalls substituierten C_6 - C_{12} -Bicycloalkyl-, C_1 - C_6 -
 Alkylen- C_6 - C_{12} -Bicycloalkyl-, C_7 - C_{20} -Tricycloalkyl- oder
 15 C_1 - C_6 -Alkylen- C_7 - C_{20} -Tricycloalkylrest, oder einen mit bis
 zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituier-
 20 ten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten
 Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche
 Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste
 zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten
 oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der
 bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N,
 S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus
 gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein
 25 weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter,
 ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert
 sein kann, oder der Rest R_E^{17} bildet zusammen mit R_W^2 oder
 R_E^{17} einen gesättigten oder ungesättigten C_3 - C_7 -Hetero-
 cyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Hetero-
 atome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten
 kann,

R_E^{11} , R_E^{11*}

25 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_{12} -
 Alkynyl-, CO - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO -O- C_1 - C_6 -Alkyl-, CO -NH-
 C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, CO -NH- C_1 - C_6 -Alkyl- oder SO_2 - C_1 - C_6 -
 Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten
 30 Hetaryl, Arylalkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, CO -O-Alkylen-
 Aryl-, CO -NH-Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl,
 CO -NH-Aryl, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl-,
 SO_2 -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Hetarylrest,

35 R_E^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
 gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -
 Alkenyl-, C_2 - C_8 -Alkynyl-, einen gegebenenfalls
 substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl-
 oder Hetarylalkyl Rest oder einen Rest CO - R_E^{16} , $COOR_E^{16}$
 40 oder SO_2 - R_E^{16} ,

R_E^{13} , R_E^{14}

45 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe,
 einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
 substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_6 -
 Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest

oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

- 5 R_E¹⁵ Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,
- 10 R_E¹⁶ Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder C₁-C₅-Alkylen-C₁-C₄-Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkenyl- oder
- 15 Hetarylalkylrest
- 20 bedeuten.

6. Verwendung des Strukturelements der Formel I_{GL}

-G-L

I_{GL}

25

zur Herstellung von Verbindungen, die an Integrinrezeptoren binden,

wobei G und L folgende Bedeutung haben:

30

L ein Strukturelement der Formel I_L

-U-T

I_L

35

wobei

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolysierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

40

-U- -(X_L)_a-(CR_L¹R_L²)_b-, -CR_L¹=CR_L²-, Ethinylen oder =CR_L¹- bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

45

b 0, 1 oder 2

X_L R_L^3 , R_L^4 , NR_L^5 , Sauerstoff oder Schwefel,

R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 , R_L^4

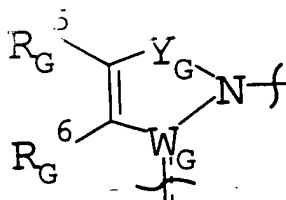
unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH,
 - NR_L^6 , R_L^7 , -CO-NH₂, einen Halogenrest, einen verzweig-
 ten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_3 - C_7 -
 Cycloalkyl-, -CO-NH(C_1 - C_6 -Alkyl), -CO-N(C_1 - C_6 -Alkyl)₂
 oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substi-
 tuierten Rest C_1 - C_2 -Alkylen-T, C_2 -Alkenylen-T oder
 C_2 -Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten
 Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig von-
 einander zwei Reste R_L^1 und R_L^2 oder R_L^3 und R_L^4 oder
 gegebenenfalls R_L^1 und R_L^3 zusammen einen, gegebenen-
 falls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten
 oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der
 bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O,
 N, S enthalten kann.

R_L^5 , R_L^6 , R_L^7

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, CO-O- C_1 - C_6 -Alkyl-,
 SO_2 - C_1 - C_6 -Alkyl- oder CO- C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen,
 gegebenenfalls substituierten CO-O-Alkylen-Aryl-,
 SO_2 -Aryl-, CO-Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder
 CO-Alkylen-Arylrest,

bedeuten,

G ein Strukturelement der Formel I_G



I_G

wobei

der Einbau des Strukturelements G in beiden Orientierungen
 erfolgen kann und

Y_G CO, CS, C= NR_G^2 oder $CR_G^3R_G^4$,

R_G^2 Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder - O - C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, - O -Aryl, Arylalkyl- oder - O -Alkylen-Arylrest,

R_G^3 , R_G^4
unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal - O - CH_2 - CH_2 - O - oder - O - CH_2 - O - oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest,

R_G^5 und R_G^6
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

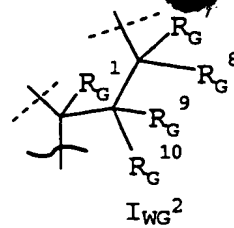
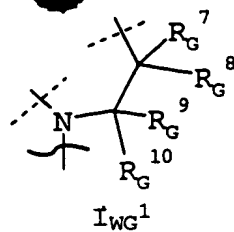
wobei man bei diesem anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus als Substituenten unabhängig voneinander bis zu vier Substituenten aus der Gruppe

Hydroxy, Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls mit Halogen substituierten C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_4 -Thioalkyl oder C_1 - C_4 -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls mit Halogen substituierten Aryl-, Hetaryl- oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls mit Halogen substituierten Rest - SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl, - SO - C_1 - C_4 -Alkyl, - SO_2 - C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, - SO - C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, - SO_2 -Aryl oder - SO -Aryl.

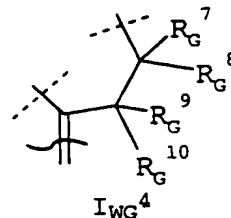
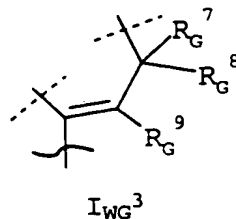
auswählt.

W_G ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_{WG}^1 bis I_{WG}^4 ,

5



10



15

20

R_G^1 : Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest,

25

30

35

40

45

$R_G^7, R_G^8, R_G^9, R_G^{10}$

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl- oder C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkenylrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest C_1 - C_4 -Alkylen- OR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-OR_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-R_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $NR_G^{12}R_G^{13}$ oder C_1 - C_4 -Alkylen- SR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen- $SO-R_G^{11}$, einen Rest $-S-R_G^{11}$, $-O-R_G^{11}$, $-SO-R_G^{11}$, $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-O-CO-R_G^{11}$, $-O-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, $-SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, $-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, $-NR_G^{12}R_G^{13}$ oder $CO-R_G^{11}$, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_G^7 und R_G^9 oder R_G^8 und R_G^{10} oder R_G^7 und R_G^8 oder R_G^9 und R_G^{10} zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbo- cyclus oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppel- bindungen enthalten kann,

R_G^{11} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,

R_G^{12} , R_G^{13}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NRG^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$ oder beide Reste R_G^{12} und R_G^{13} bilden zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen Stickstoffhaltigen Carbocyclus

und

R_G^{11*} einen von R_G^{11} unabhängigen Rest R_G^{11}

bedeuten,

7. Arzneimittel enthaltend das Strukturelement der Formel I_{GL}

-G-L

I_{GL}

wobei G und L folgende Bedeutung haben:

L ein Strukturelement der Formel I_L

-U-T

I_L

wobei

T eine Gruppe $COOH$, ein zu $COOH$ hydrolisierbarer Rest oder ein zu $COOH$ bioisosterer Rest und

-U- $-(X_L)(CR_L^1R_L^2)_b-$, $-CR_L^1=CR_L^2-$, Eth en oder $=CR_L^1-$ bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

X_L $CR_L^3R_L^4$, NR_L^5 , Sauerstoff oder Schwefel,

R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 , R_L^4

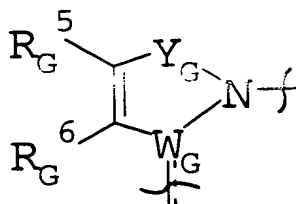
unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH, $-NR_L^6R_L^7$, $-CO-NH_2$, einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $-CO-NH(C_1-C_6-Alkyl)$, $-CO-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$ oder C_1-C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest C_1-C_2 -Alkylen-T, C_2 -Alkenylen-T oder C_2 -Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_L^1 und R_L^2 oder R_L^3 und R_L^4 oder gegebenenfalls R_L^1 und R_L^3 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

R_L^5 , R_L^6 , R_L^7

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-, $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder CO -Alkylen-Arylrest,

bedeuten,

G ein Strukturelement der Formel I_G



I_G

wobei

der Einbau des Strukturelements G in beiden Orientierungen erfolgen kann und

5

Y_G CO, CS, $C=NR_G^2$ oder $CR_G^3R_G^4$,

10

R_G^2 Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-, C_3-C_7 -Cycloalkyl- oder $-O-C_3-C_7$ -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, $-O$ -Aryl, Arylalkyl- oder $-O$ -Alkylen-Arylrest,

15

R_G^3 , R_G^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynyl- oder C_1-C_4 -Alkoxyrest; oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-O-$ oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkylrest,

20

R_G^5 und R_G^6

25

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

30

wobei man bei diesem anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus als Substituenten unabhängig voneinander bis zu vier Substituenten aus der Gruppe

35

40

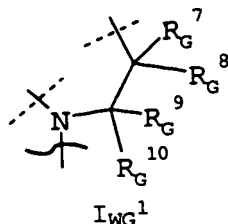
Hydroxy, Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls mit Halogen substituierten C_1-C_4 -Alkoxy-, C_1-C_4 -Thioalkyl oder C_1-C_4 -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls mit Halogen substituierten Aryl-, Hetaryl- oder C_3-C_7 -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls mit Halogen substituierten Rest $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl-, $-SO-C_1-C_4$ -Alkyl-, $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkylen-Aryl-, $-SO-C_1-C_4$ -Alkylen-Aryl-, $-SO_2$ -Aryl oder $-SO$ -Aryl.

45

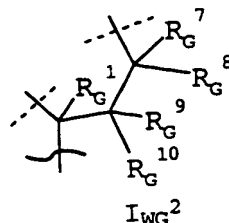
ausgewählt,

W_G ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_{WG}^1 bis I_{WG}^4 ,

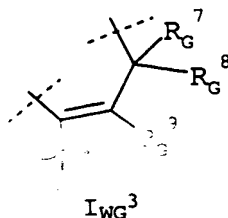
5



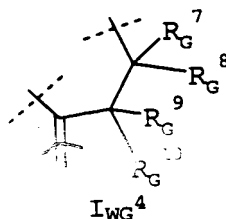
10



15



20



R_G^1 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest,

25

$R_G^7, R_G^8, R_G^9, R_G^{10}$

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe,

-CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten,

gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -

30

Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-,

C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl- oder C_1 - C_4 -Alky-

len- C_3 - C_7 -Heterocycloalkenylrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest

C_1 - C_4 -Alkylen- OR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-OR_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen-

35

$CO-R_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-$

$NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $NR_G^{12}R_G^{13}$ oder C_1 - C_4 -Alkylen-

SR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen- $SO-R_G^{11}$, einen Rest $-S-R_G^{11}$, $-O-R_G^{11}$,

$-SO-R_G^{11}$, $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-O-CO-R_G^{11}$, $-O-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$,

$-SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, $-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, $-NR_G^{12}R_G^{13}$ oder $CO-R_G^{11}$, einen

40

gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder jeweils

unabhängig voneinander zwei Reste R_G^7 und R_G^9 oder R_G^8 und R_G^{10} oder R_G^7 und R_G^8 oder R_G^9 und R_G^{10} zusammen einen, ge-

gebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus

45

oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt

aus der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen
enthalten kann,

- 5 R_G^{11} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_8 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl-, C_1-C_5 -Alkylen- C_1-C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-,
- 10 C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,
- 15 R_G^{12} , R_G^{13} unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_8 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl-, C_1-C_5 -Alkylen- C_1-C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls
- 20 substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NRG^{11}R_G^{11*}$ oder
- 25 $-CO-R_G^{11}$ oder beide Reste R_G^{12} und R_G^{13} bilden zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen Stickstoffhaltigen Carbocyclus

und

- 30 R_G^{11*} einen von R_G^{11} unabhängigen Rest R_G^{11}

bedeuten,

3. Arzneimittelzubereitungen, enthaltend neben den üblichen
- 35 Arzneimittelhilfsstoffen mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.
9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krank-
- 40 heiten.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Integrin-Rezeptorliganden.
- 45 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 nach Anspruch 10 als Liganden des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 nach Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden überhöht oder erniedrigt ist.
13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 nach Anspruch 12 zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen $\alpha_v\beta_3$ -Integrin und seinen natürlichen Liganden überhöht oder erniedrigt ist.
14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 nach Anspruch 13 zur Behandlung von Atherosklerose, rheumatoider Arthritis, Restenose nach Gefäßverletzung oder Stent-implantation, Angioplastie, akutem Nierenversagen, Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien, diabetischen Angiopathien, Blutplättchenvermitteltem vaskulärem Verschuß, arterieller Thrombose, kongestivem Herzversagen, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Krebs, Osteoporose, Bluthochdruck, Psoriasis oder viralen, parasitären oder bakteriellen Erkrankungen, Entzündungen, Wundheilung, Hyperparathyroismus, Paget'scher Erkrankung, maligne Hypercalcämie oder metastatische osteolytische Läsionen.
15. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder -aggregation, Antikoagulantien, die die Thrombinaktivität oder -bildung verhindern, Antagonisten von blutplättchenaktivierenden Verbindungen oder Selectin-Antagonisten.
16. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von blutplättchenvermitteltem vaskulärem Verschuß oder Thrombose.

17. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 5 Inhibitoren der Blutplättchenaktivierung oder -aggregation, Serin-Protease Inhibitoren, Fibrinogen-senkende Verbindungen, Selectin-Antagonisten, Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1
- 10 Inhibitoren der Leukozytenadhäsion Inhibitoren der Gefäßwandtransmigration, Fibrinolyse-modulierende Verbindungen, Inhibitoren von Komplementfaktoren, Endothelinrezeptor-Antagonisten,
- 15 Tyrosinkinase-Inhibitoren, Antioxidantien oder Interleukin 8 Antagonisten.
18. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Myokardinfarkt oder Schlaganfall.
- 20
19. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls ~~Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung~~
- 25 ~~bindung, ausgewählt aus der Gruppe~~ Endothelinantagonisten, ACE-Inhibitoren,
- 30 Angiotensinrezeptorantagonisten, Endopeptidase Inhibitoren, Beta-Blocker, Kalziumkanal-Antagonisten, Phosphodiesterasehemmer oder
- 35 Caspaseinhibitoren.
20. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kongestivem Herzversagen.
- 40
- 45

21. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 5 Thrombininhibitoren,
Inhibitoren des Faktors Xa,
Inhibitoren des Koagulationsweges der zur Thrombinbildung führt,
Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder
- 10 -aggregation,
Endothelinrezeptor-Antagonisten,
Stickstoffoxydsynthasehemmer,
CD44-Antagonisten,
Selectin-Antagonisten,
- 15 MCP-1-Antagonisten,
Inhibitoren der Signaltransduktion in proliferierenden Zellen,
Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten Zellantwort oder
- 20 Antioxidantien.
22. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 21 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation.
23. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der
- 30 Gruppe
Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten Zellantwort,
Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,
Inhibitoren von MMPs,
- 35 Selectin-Antagonisten,
Endothelin-Antagonisten,
ACE-Inhibitoren,
Angiotensinrezeptor-Antagonisten,
Glycosylierungshemmer oder
- 40 AGE-Bildungs-Inhibitoren oder AGE-Breaker und Antagonisten ihrer Rezeptoren.
24. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 23 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von diabetischen Angiopathien.
- 45

25. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 5 fettsenkende Verbindungen,
Selectin-Antagonisten,
Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1
Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,
Inhibitoren von MMPs,
- 10 Endothelinantagonisten,
Apolipoprotein A1-Antagonisten,
Cholesterol-Antagonisten,
HMG CoA Reduktase-Inhibitoren,
ACAT Inhibitoren,
- 15 ACE Inhibitoren,
Angiotensinrezeptorantagonisten,
Tyrosinkinaseinhibitoren,
Proteinkinase C-Inhibitoren
Kalzium-Kanal-Antagonisten,
- 20 LDL-Rezeptor-Funktionsstimulantien,
Antioxidantien
LCAT-Mimetika oder
Freie Radikal-Fänger.
-
- 25 26. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 25
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
Atherosklerose.
27. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 30 cytostatische oder antineoplastische Verbindungen,
Verbindungen die die Proliferation inhibieren oder
- 35 Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs.
28. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 27 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs.
- 40
- 45

- 29.. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 5 Verbindungen zur Anti-resorptiven Therapie,
Verbindungen zur Hormon-Austausch-Therapie,
Rekombinantes humanes Wachstumshormon,
Bisphosphonate,
Verbindungen zur Calcitonintherapie,
- 10 Calcitoninstimulantien,
Kalzium-Kanal-Antagonisten,
Knochenbildungsstimulantien,
Interleukin-6-Antagonisten oder
Src Tyrosinkinase-Inhibitoren.
- 15 30. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Osteoporose
- 20 31. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 25 TNF-Antagonisten,
Antagonisten von VLA-4 oder VCAM-1,
Antagonisten von LFA-1, Mac-1 oder ICAMs,
Komplementinhibitoren,
Immunosuppressiva,
- 30 Interleukin-1-, -5- oder -8-Antagonisten oder
Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren.
32. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von rheumatoider Arthritis.
- 35 33. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 40 Collagenase,
PDGF-Antagonisten oder
MMPs.
- 45

34. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 33 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wundheilung.

5

10

15

20

25._____

30

35

40

45

Integrinliganden

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, die an Integrin-rezeptoren binden, deren Verwendung als Liganden von Integrin-rezeptoren, insbesondere als Liganden des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors, deren Verwendung, sowie Arzneimittelzubereitungen, enthaltend

10 diese Verbindungen.

Integrine sind Zelloberflächen-Glycoproteinrezeptoren, die Wechselwirkungen zwischen gleichartigen und unterschiedlichen Zellen sowie zwischen Zellen und extrazellulären Matrixproteinen vermitteln. Sie sind an physiologischen Prozessen, wie z.B. Embryogenese, Hämostase, Wundheilung, Immunantwort und Bildung/Aufrechterhaltung der Gewebearchitektur beteiligt.

20 Funktionsstörungen der Rezeptoren können zur Pathogenese vieler Erkrankungen, wie beispielsweise Tumore, thromboembolische Ereignisse, kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenkrankheiten, Erkrankungen des ZNS, der Niere, des Gastrointestinaltraktes oder Entzündungen beitragen.

25

Integrine sind Heterodimere aus jeweils einer α - und einer β -Transmembran-Untereinheit, die nicht-kovalent verbunden sind. Bisher wurden 16 verschiedene α - und 8 verschiedene β -Untereinheiten und 22 verschiedene Kombinationen identifiziert.

30

Integrin $\alpha_v\beta_3$, auch Vitronectinrezeptor genannt, vermittelt die Adhäsion an eine Vielzahl von Liganden - Plasmaproteine, extrazelluläre Matrixproteine, Zelloberflächenproteine -, von denen der Großteil die Aminosäuresequenz RGD enthält (Cell, 1986,

35 44, 517-518; Science 1987, 238, 491-497), wie beispielsweise Vitronectin, Fibrinogen, Fibronectin, von Willebrand Faktor, Thrombospondin, Osteopontin, Laminin, Collagen, Thrombin, Tenascin, MMP-2, bone-sialo-Protein II, verschiedene virale, pilzliche, parasitäre und bakterielle Proteine, natürliche

40 Integrin-Antagonisten wie Disintegrine, Neurotoxine - Mambin - und Blutegelproteine - Decorsin, Ornatin - sowie einige nicht-RGD-Liganden, wie beispielsweise Cyr-61 und PECAM-1 (L. Piali, J. Cell Biol. 1995, 130, 451-460; Buckley, J. Cell Science 1996, 109, 437-445, J. Biol. Chem. 1998, 273, 3090-3096).

45

Mehrere Integrinrezeptoren zeigen Kreuzreaktivität mit Liganden, die das RGD-Motiv enthalten. So erkennt Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$, auch Plättchen-Fibrinogen-Rezeptor genannt, Fibronectin, Vitronectin, Thrombospondin, von Willebrand Faktor und Fibrinogen.

5

Integrin $\alpha_v\beta_3$ ist u.a. exprimiert auf Endothelzellen, Blutplättchen, Monocyten/Makrophagen, Glattmuskelzellen, einigen B-Zellen, Fibroblasten, Osteoclasten und verschiedenen Tumorzellen, wie beispielsweise Melanome, Glioblastome, Lungen-,

10 Brust-, Prostata- und Blasenkarzinome, Osteosarkome oder Neuroblastome.

Eine erhöhte Expression beobachtet man unter verschiedenen pathologischen Bedingungen, wie beispielsweise im prothrombotischen

15 Zustand, bei Gefäßverletzung, Tumorwachstum oder -metastasierung oder Reperfusion und auf aktivierten Zellen, insbesondere auf Endothelzellen, Glattmuskelzellen oder Makrophagen.

Eine Beteiligung von Integrin $\alpha_v\beta_3$ ist unter anderem bei folgenden

20 Krankheitsbildern nachgewiesen:

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, Restenose nach Gefäßverletzung, und Angioplastie (Neointimabildung, Glattmuskelzellmigration und Proliferation) (J. Vasc. Surg. 1994, 19,

25 125-134; Circulation 1994, 90, 2203-2206);

akutes Nierenversagen (Kidney Int. 1994, 46, 1050-1058; Proc. Natl. Acad. Sci. 1993, 90, 5700-5704; Kidney Int. 1995, 48, 1375-1385),

30

Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien wie beispielsweise diabetische Retinopathie oder rheumatische Arthritis (Ann. Rev. Physiol 1987, 49, 453-464; Int. Ophthalmol. 1987, 11, 41-50; Cell 1994, 79, 1157-1164; J. Biol. Chem. 1992, 267, 10931-10934).

35

arterielle Thrombose,

Schlaganfall (Phase II Studien mit ReoPro, Centocor Inc., 8th annual European Stroke Meeting),

40

Krebserkrankungen, wie beispielsweise bei der Tumormetastasierung oder beim Tumorwachstum (tumorinduzierte Angiogenese) (Cell 1991, 64, 327-336; Nature 1989, 339, 58-61; Science 1995, 270, 1500-1502),

45

Osteoporose (Knochenresorption nach Proliferation, Chemotaxis und Adhäsion von Osteoclasten an Knochenmatrix) (FASEB J. 1993, 7, 1475-1482; Exp. Cell Res. 1991, 195, 368-375, Cell 1991, 64, 327-336),

5

Bluthochdruck (Am. J. Physiol. 1998, 275, H1449 - H1454),

Psoriasis (Am. J. Pathol. 1995, 147, 1661-1667),

10 Hyperparathyroidismus,

Paget'sche Erkrankung (J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81, 1810-1820),

15 maligne Hypercalcaemie (Cancer Res. 1998, 58, 1930-1935),

metastatische osteolytische Läsionen (Am. J. Pathol. 1997, 150, 1333 - 1338)

20 Pathogen-Protein (z.B. HIV-1 tat) induzierte Prozesse (z.B. Angiogenese, Kaposi's Sarkom) (Blood 1999, 94, 663-672)

Entzündung (J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 102, 376-381),

25 Herzinsuffizienz, CHF, sowie bei

anti-viraler, anti-parasitärer, anti-pilzliche oder anti-bakterieller Therapie und Prophylaxe (Adhäsion und Internalisierung) (J. Infect. Dis. 1999, 180, 156-166; J. Virology 1995,

30 69, 2664-2666; Cell 1993, 73, 309-319).

Aufgrund seiner Schlüsselrolle sind pharmazeutische Zubereitungen, die niedermolekulare Integrin $\alpha_v\beta_3$ Liganden enthalten, u.a. in den genannten Indikationen von hohem therapeutischen

35 bzw. diagnostischen Nutzen.

Vorteilhafte $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptorliganden binden an den Integrin $\alpha_v\beta_3$ Rezeptor mit einer erhöhten Affinität.

40 Besonders vorteilhafte $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptorliganden weisen gegenüber dem Integrin $\alpha_v\beta_3$ zusätzlich eine erhöhte Selektivität auf und sind bezüglich des Integrins $\alpha_{IIb}\beta_3$ mindestens um den Faktor 10 weniger wirksam, bevorzugt mindestens um den Faktor 100.45 Für eine Vielzahl von Verbindungen, wie anti- $\alpha_v\beta_3$ monoklonale Antikörper, Peptide, die die RGD-Bindungssequenz enthalten, natürliche, RGD-enthaltenden Proteine (z.B. Disintegrine) und

- niedermolekulare Verbindungen, ist eine Integrin $\alpha_v\beta_3$ antagonistische Wirkung gezeigt und ein positiver in vivo Effekt nachgewiesen worden (FEBS Letts 1991, 291, 50-54; J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271; J. Biol. Chem. 1994, 269, 20233-20238; J. Cell Biol 1993, 51, 206-218; J. Biol. Chem. 1987, 262, 17703-17711; Bioorg. Med. Chem. 1998, 6, 1185-1208).

- Antagonisten des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors auf Basis eines bicyclischen Strukturelements sind in DE 19653645, WO 9906049, WO 9905107, WO 9814192, WO 9724124, WO 9724122 und WO 9626190 beschrieben.

EP 540 334 beschreibt bicyclische Antagonisten des $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Integrinrezeptors.

- 15 US 5565449 beschreibt bicyclische $gp_{IIb}\beta_3$ -Rezeptorantagonisten.

- WO 9300112 beschreibt Verbindungen mit bicyclischem Molekülgerüst, die als Wirkstoffe gegen Inkontinenz verwendet werden können; aus WO 9606087 sind bicyclische Plättchen- und Knochenresorptionsinhibitoren bekannt.

Ferner sind Hilfsstoffe der Photoprozessierung mit cyclischem Molekülgerüst in EP 908764 beschrieben.

- 25 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Integrinrezeptorliganden mit vorteilhaften Eigenschaften zur Verfügung zu stellen.

- 30 Dementsprechend wurden Verbindungen der Formel I gefunden,

B-G-L

I

wobei B, G und L folgende Bedeutung haben:

35

L ein Strukturelement der Formel I_L

-U-T

I_L

40

wobei

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolysierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

45

-U- $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder $=CR_L^1-$ bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

5 X_L $CR_L^3R_L^4$, NR_L^5 , Sauerstoff oder Schwefel,

R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 , R_L^4

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH,
 10 - $NR_L^6R_L^7$, -CO-NH₂, einen Halogenrest, einen verzweig-
 ten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_3 - C_7 -
 Cycloalkyl-, -CO-NH(C_1 - C_6 -Alkyl), -CO-N(C_1 - C_6 -Alkyl)₂
 oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substi-
 15 tuierten Rest C_1 - C_2 -Alkylen-T, C_2 -Alkenylen-T oder
 C_2 -Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten
 Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig von-
 einander zwei Reste R_L^1 und R_L^2 oder R_L^3 und R_L^4 oder
 gegebenenfalls R_L^1 und R_L^3 zusammen einen, gegebenen-
 20 falls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten
 oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der
 bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O,
 N, S enthalten kann,

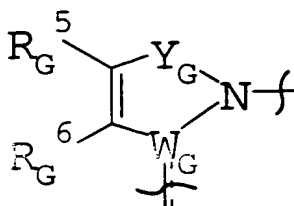
25 R_L^5 , R_L^6 , R_L^7

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, CO-O- C_1 - C_6 -Alkyl-,
 30 SO_2 - C_1 - C_6 -Alkyl- oder CO- C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen,
 gegebenenfalls substituierten CO-O-Alkylen-Aryl-,
 SO_2 -Aryl-, CO-Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder
 CO-Alkylen-Arylrest,

bedeuten,

35

G ein Strukturelement der Formel I_G



I_G

wobei

45

das Strukturelement B über den Ringstickstoff und das...
Strukturelement L über WG and das Strukturelement G gebunden
ist,

5 Y_G CO, CS, $C=NR_G^2$ oder $CR_G^3R_G^4$,

10 R_G^2 Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -
Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-, C_3-C_7 -Cycloalkyl- oder -O- C_3-C_7 -
Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten
Aryl-, -O-Aryl, Arylalkyl- oder -O-Alkylen-Arylrest,

15 R_G^3 , R_G^4
unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -
Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynyl- oder C_1-C_4 -Alkoxy-
rest oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches
Amin -O-CH₂-CH₂-O- oder -O-CH₂-O- oder beide Reste R_G^3
20 und R_G^4 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten
 C_3-C_7 -Cycloalkylrest,

25 R_G^5 und R_G^6
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -
Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substi-
tuierten Aryl- oder Arylalkylrest oder beide Reste R_G^5
und R_G^6 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten,
anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis
30 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis
zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S
enthalten kann,

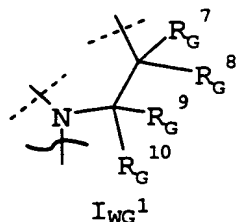
35 wobei man bei diesem anelierten, ungesättigten oder
aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder
Heterocyclus als Substituenten unabhängig voneinander
bis zu vier Substituenten aus der Gruppe

40 Hydroxy, Halogen oder einen verzweigten oder unver-
zweigten, gegebenenfalls mit Halogen substituierten
 C_1-C_4 -Alkoxy-, C_1-C_4 -Thioalkyl oder C_1-C_4 -Alkylrest oder
einen, gegebenenfalls mit Halogen substituierten Aryl-,
Hetaryl- oder C_3-C_7 -Cycloalkylrest oder einen gegebenen-
falls mit Halogen substituierten Rest -SO₂- C_1-C_4 -Alkyl,
-SO- C_1-C_4 -Alkyl, -SO₂- C_1-C_4 -Alkylen-Aryl, -SO- C_1-C_4 -
45 Alkylen-Aryl, -SO₂-Aryl oder -SO-Aryl.

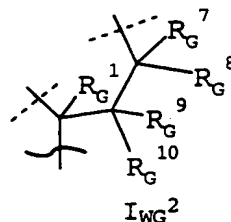
ausgewählt,

W_G ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_{WG}¹ bis I_{WG}⁴,

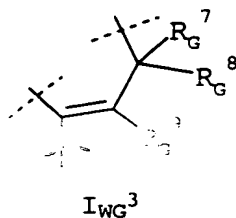
5



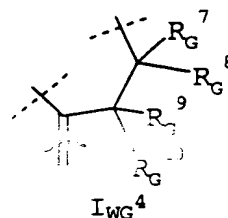
10



15



20



R_G¹ Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxyrest,

25

R_G⁷, R_G⁸, R_G⁹, R_G¹⁰

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-

30

Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkyl- oder C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkenylrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest

35

C₁-C₄-Alkylen-OR_G¹¹, C₁-C₄-Alkylen-CO-OR_G¹¹, C₁-C₄-Alkylen-O-CO-R_G¹¹, C₁-C₄-Alkylen-CO-R_G¹¹, C₁-C₄-Alkylen-SO₂-NR_G¹²R_G¹³, C₁-C₄-Alkylen-CO-NR_G¹²R_G¹³, C₁-C₄-Alkylen-O-CO-NR_G¹²R_G¹³, C₁-C₄-Alkylen-NR_G¹²R_G¹³ oder C₁-C₄-Alkylen-SR_G¹¹, C₁-C₄-Alkylen-SO-R_G¹¹, einen Rest -S-R_G¹¹, -O-R_G¹¹,

40

-SO-R_G¹¹, -SO₂-R_G¹¹, -CO-OR_G¹¹, -O-CO-R_G¹¹, -O-CO-NR_G¹²R_G¹³, -SO₂-NR_G¹²R_G¹³, -CO-NR_G¹²R_G¹³, -NR_G¹²R_G¹³ oder CO-R_G¹¹, einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_G⁷ und R_G⁹ oder R_G⁸ und R_G¹⁰ oder R_G⁷ und R_G⁸ oder R_G⁹ und R_G¹⁰ zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome

45

ausgewählt aus der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten kann,

5 R_G^{11} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl,
10 C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,

R_G^{12} , R_G^{13}
15 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-,
20 Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NRG^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$ oder beide Reste R_G^{12} und R_G^{13} bilden zusammen
25 einen 5 bis 7 gliedrigen Stickstoffhaltigen Carbocyclus

und

30 R_G^{11*} einen von R_G^{11} unabhängigen Rest R_G^{11} bedeuten,

35 B ein Strukturelement, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts einen Abstand von 4 bis 15 Atombindungen zu
40 Strukturelement G aufweist,

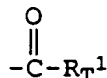
sowie die physiologisch verträglichen Salze, Prodrugs und die enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen und tautomeren Formen.

In Strukturelement L wird unter T eine Gruppe COOH , ein zu COOH hydrolysierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest verstanden.

- 5 Unter einem zu COOH hydrolyisierbaren Rest wird ein Rest verstanden, der nach Hydrolyse in eine Gruppe COOH übergeht.

Beispielhaft sei für einen zu COOH hydrolyisierbaren Rest T die Gruppe

10



erwähnt, in der R_T^1 die folgende Bedeutung hat:

15

- a) OM, wobei M ein Metallkation, wie ein Alkalimetallkation, wie Lithium, Natrium, Kalium, das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches organisches Ammoniumion wie beispielsweise primäres, sekundäres, tertiäres oder quartäres C_1 - C_4 -Alkylammonium oder Ammoniumion sein kann, wie beispielsweise ONa, OK oder OLi,
- 20
- b) ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls mit Halogen substituierter C_1 - C_8 -Alkoxyrest, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy, Pentoxy, Hexoxy, Heptoxy, Octoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy,
- 25
- 30 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder Pentafluorethoxy
- c) ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls mit Halogen substituierten C_1 - C_4 -Alkylthioest wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthioest
- 35
- d) ein gegebenenfalls substituierter -O-Alkylen-Arylrest, wie beispielsweise -O-Benzyl
- 40
- e) R_T^1 ferner ein Rest $-(\text{O})_m-\text{N}(\text{R}^{18})(\text{R}^{19})$, in dem m für 0 oder 1 steht und R^{18} und R^{19} , die gleich oder
- 45 unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:

Wasserstoff,

einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

5

C₁-C₆-Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 10 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl oder die entsprechenden substituierten 15 Reste, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder i-Butyl,

20

C₂-C₆-Alkenylrest wie beispielsweise Vinyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 25 1-Methyl-2-pentenyl, ~~2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl~~, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 30 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere ~~2-Propenyl, 2-Butenyl,~~ 35 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Methyl-2-pentenyl oder die entsprechenden substituierten Reste,

40

C₂-C₆-Alkynylrest, wie beispielsweise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 45 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-

3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl,
1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl
und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise 2-Propinyl,
2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl oder 1-Methyl-2-butinyl
5 oder die entsprechenden substituierten Reste,

C₃-C₈-Cycloalkyl, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl,
Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl oder die
entsprechenden substituierten Reste,

10 oder einen Phenylrest, gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
beispielsweise ein- bis dreifach substituiert durch Halogen,
Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio wie beispielsweise
15 2-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl,
3-Nitrophenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl,
3-Methoxyphenyl, 4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl,
3-Methylthiophenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxy-
phenyl, 2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl,

20 oder R¹⁸ und R¹⁹ bilden gemeinsam eine zu einem Cyclus
geschlossene, gegebenenfalls substituierte, z.B. durch
C₁-C₄-Alkyl substituierte C₄-C₇-Alkylenkette, die ein
Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff,
25 Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann wie beispielsweise
-(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-,
-CH₂-S-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₃-, -CH₂-NH-(CH₂)₂-,
-CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-(CH₂)₃-, -CO-(CH₂)₂-CO- oder
-CO-(CH₂)₃-CO-.

30 Unter einem zu COOH bioisosteren Rest werden Reste verstanden,
die in Wirkstoffen die Funktion einer Gruppe COOH durch äqui-
valente Bindungsdonor/Akzeptorfähigkeiten oder durch äquivalente
Ladungsverteilung ersetzen können.

35 Beispielhaft seien als zu -COOH bioisostere Reste die Reste,
wie in "The Practice of Medicinal Chemistry, Editor: C.G. Wer-
muth, Academic Press 1996, Seite 125 und 216 beschrieben genannt,
insbesondere die Reste -P=O(OH)₂, -SO₃H, Tetrazol oder Acylsulfon-
40 amide.

Bevorzugte Reste T sind -COOH, -CO-O-C₁-C₈-Alkyl oder
-CO-O-Benzyl.

45

Der Rest -U- in Strukturelement L stellt einen Spacer, ausgewählt aus der Gruppe $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder $=CR_L^1-$ dar. Im Fall des Restes $=CR_L^1-$ ist das Strukturelement L mit dem Strukturelement G über eine Doppelbindung verknüpft.

5

X_L bedeutet einen Rest $CR_L^3R_L^4$, NR_L^5 , Sauerstoff oder Schwefel.

Bevorzugte Reste -U- sind die Reste $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, wobei X_L vorzugsweise $CR_L^3R_L^4$ ($a = 0$ oder 1)

10 oder Sauerstoff ($a = 1$) bedeutet.

Besonders bevorzugte Reste -U- sind die Reste $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, wobei X_L vorzugsweise $CR_L^3R_L^4$ ($a = 0$ oder 1) oder Sauerstoff ($a = 1$) bedeutet.

15

Unter einem Halogenrest wird unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise F, Cl, Br oder I, vorzugsweise F verstanden.

20 Unter einem verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_6 -Alkylrest werden unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Di-

25 methylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl, vorzugsweise verzweigte oder unverzweigte

30 C_1 - C_4 -Alkylreste wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl, besonders bevorzugt Methyl verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C_2 - C_5 -Alkenylrest werden unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-

40 butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-

- 3-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere
- 5 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Methyl-2-pentenyl verstanden.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten C_2 - C_6 -Alkinylrest werden unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise
- 10 weise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl,
- 15 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise
- 20 Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl oder 1-Methyl-2-butinyl verstanden.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest werden unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise
- 25 weise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl verstanden.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_4 -Alkoxyrest werden unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise
- 30 Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy verstanden.

- Die Reste $-CO-NH(C_1-C_6-Alkyl)$, $-CO-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$ stellen sekundäre bzw. tertiäre Amide dar und setzen sich aus der
- 35 Amidbindung und den entsprechenden C_1 - C_6 -Alkylresten wie vorstehend für R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 beschrieben zusammen.

Die Reste R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 können weiterhin einen Rest

- 40 C_1 - C_2 -Alkylen-T, wie beispielsweise Methylen-T oder Ethylen-T, C_2 -Alkenylen-T, wie beispielsweise Ethenylen-T oder C_2 -Alkinylen-T, wie beispielsweise Ethinylen-T,

- einen Arylrest, wie beispielsweise Phenyl, 1-Naphthyl oder
- 45 2-Naphthyl oder

einen Arylalkylrest, wie beispielsweise Benzyl oder Ethylphenyl (Homobenzyl)

darstellen, wobei die Reste gegebenenfalls substituiert sein
5 können.

Ferner können jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_L^1 und R_L^2 oder R_L^3 und R_L^4 oder gegebenenfalls R_L^1 und R_L^3 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder
10 ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen.

Alle Reste für R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 können gegebenenfalls substituiert sein. Für die Reste R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 und alle weiteren, nachstehenden substituierten Reste der Beschreibung kommen, wenn die Substituenten nicht näher spezifiziert sind, unabhängig voneinander aus 1 bis 3 Substituenten beispielsweise ausgewählt aus der folgenden Gruppe in Frage:

- 20 $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_4 -Alkyl-, wie beispielsweise Methyl, CF_3 , C_2F_5 oder CH_2F , $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-, C_3-C_6 -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-,
25 C_1-C_4 -Thioalkyl-, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-,
 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-,
 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})_2$, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-, oder
 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkylrest, wie beispielsweise $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$, einen gegebenenfalls substituierten $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Aryl}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Aryl}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$
30 $\text{Aryl}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alkyl}-\text{Aryl}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Aryl}-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Aryl}-$,
 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Benzyl}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Benzyl}-$ oder $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Benzylrest}$, einen gegebenenfalls substituierten Rest $-\text{SO}_2-\text{NR}_5^2\text{R}_5^3$ oder $-\text{CO}-\text{NR}_5^2\text{R}_5^3$
wobei die Reste R_5^2 und R_5^3 unabhängig voneinander die Bedeutung wie nachstehend R_L^3 haben können oder beide Reste R_5^2 und R_5^3
35 zusammen einen 3-bis-6 gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen
40 einen anelierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann darstellen und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert
45 sein kann.

Wenn nicht näher spezifiziert, können bei anwendungsabhängig gebundenen, substituierten Hetarylresten der Beschreibung zwei Substituenten einen anelierten 5- bis 7 gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus bilden.

5

Bevorzugte Reste R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder der Rest $-NR_L^6R_L^7$.

10

Besonders bevorzugte Reste R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_4 -Alkylrest, vorzugsweise Methyl.

15

Die Reste R_L^5 , R_L^6 , R_L^7 in Strukturelement L bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

20 C_1 - C_6 -Alkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R_L^1 beschrieben,

C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R_L^1 beschrieben,

25

$CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-, $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest, der sich aus der Gruppe $CO-O$, SO_2 oder CO und beispielsweise aus den vorstehend für R_L^1 beschriebenen C_1 - C_6 -Alkylresten zusammensetzt,

30 oder einen, gegebenenfalls substituierten $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder CO -Alkylen-Arylrest, der sich aus der Gruppe $CO-O$, SO_2 , oder CO und beispielsweise aus den vorstehend für R_L^1 beschriebenen Aryl- oder Arylalkylresten zusammensetzt.

35

Bevorzugte Reste für R_L^6 in Strukturelement L sind Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_4 -Alkyl-, $CO-O-C_1-C_4$ -Alkyl-, $CO-C_1-C_4$ -Alkyl- oder $SO_2-C_1-C_4$ -Alkylrest oder ein gegebenenfalls substituierter $CO-O$ -Benzyl-,

40 SO_2 -Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder CO -Arylrest.

Bevorzugte Reste für R_L^7 in Strukturelement L sind Wasserstoff oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_4 -Alkylrest.

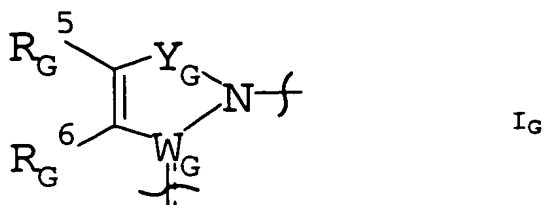
45

Bevorzugte Strukturelemente L setzen sich aus L_1 bevorzugten Resten des Strukturelementes zusammen.

Besonders bevorzugte Strukturelemente L setzen sich aus den 5 besonders bevorzugten Resten des Strukturelementes zusammen.

G stellt ein Strukturelement der Formel I_G dar,

10



15 wobei der Einbau des Strukturelements G in beiden Orientierungen erfolgen kann. Vorzugsweise erfolgt der Einbau des Strukturelements G in die Verbindungen der Formel I so, daß das Strukturelement B über den Ringstickstoff und das Strukturelement L über W_G an das Strukturelement G, gegebenenfalls über eine Doppelbindung, gebunden ist.

Y_G in Strukturelement G bedeutet CO, CS, $\text{C}=\text{NR}_G^2$ oder $\text{CR}_G^3\text{R}_G^4$, vorzugsweise CO, $\text{C}=\text{NR}_G^2$ oder $\text{CR}_G^3\text{R}_G^4$, besonders bevorzugt CO oder $\text{CR}_G^3\text{R}_G^4$.

25 R_G^2 in Strukturelement G bedeutet Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy- oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, beispielsweise wie jeweils vorstehend für R_L^1 beschrieben,

30 einen gegebenenfalls substituierten -O- C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, der sich aus einer Ethergruppe und beispielsweise aus dem vorstehend für R_L^1 beschriebenen C_3 - C_7 -Cycloalkylrest zusammensetzt,

35 einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest, beispielsweise wie jeweils vorstehend für R_L^1 beschrieben oder

einen gegebenenfalls substituierten -O-Aryl oder -O-Alkylen-Arylrest, der sich aus einer Gruppe -O- und beispielsweise aus den 40 vorstehend für R_L^1 beschriebenen Aryl- bzw. Arylalkylresten zusammensetzt.

Bevorzugte Reste R_G^2 in Strukturelement G sind Wasserstoff, Hydroxy oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls 45 falls substituierter C_1 - C_6 -Alkyl-, insbesondere Methyl oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest, insbesondere Methoxy.

Unter verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyresten werden für R_G^3 oder R_G^4 in Strukturelement G unabhängig voneinander, beispielsweise die entsprechenden jeweils vorstehend 5 für R_L^1 beschriebenen Reste verstanden.

Ferner können beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal, wie beispielsweise $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-O-$ bilden.

10 Weiterhin können beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest bilden.

Bevorzugte Reste für R_G^3 oder R_G^4 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, und daß beide Reste R_G^3 15 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal, wie beispielsweise $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-O-$ bilden. Besonders bevorzugte Reste für R_G^3 oder R_G^4 sind unabhängig voneinander Wasserstoff und daß beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal, insbesondere $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-O-$ bilden.

20

Unter verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyresten und gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylresten werden für R_G^5 und R_G^6 in Strukturelement G unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden jeweils vorstehend für R_L^1 beschriebenen Reste ver- 25 standen.

Ferner können beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 30 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden, wobei man bei diesem anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus als Substituenten unabhängig voneinander bis zu vier Substituen- 35 ten aus der Gruppe

Hydroxy, Halogen, wie beispielsweise, F oder Cl oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls mit Halogen substituierten C_1 - C_4 -Alkoxy-, wie beispielsweise Methoxy, 40 C_1 - C_4 -Thioalkyl- oder C_1 - C_4 -Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, oder einen, gegebenenfalls mit Halogen substituierten Aryl-, wie beispielsweise Phenyl, Hetaryl-, wie beispielsweise nachstehend für R_G^7 beschrieben, oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, wie beispielsweise nachstehend für R_G^7 beschrieben, 45 oder einen gegebenenfalls mit Halogen substituierten Rest $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, $-SO-C_1-C_4$ -Alkyl, $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkylen-Aryl, $-SO-C_1-C_4$ -Alkylen-Aryl, $-SO_2$ -Aryl oder $-SO$ -Aryl.

18

Bevorzugte Substituenten sind Halogen, ein G_1 -C₁-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy- oder Arylrest.

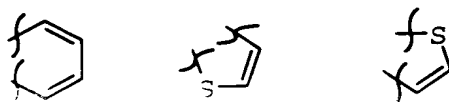
Besonders bevorzugte Substituenten sind ein C₁-C₄-Alkylrest, insbesondere Methyl oder Ethyl, ein C₁-C₄-Alkoxyrest, insbesondere Methoxy oder F oder Cl.

Bevorzugte Reste für R_G^5 und R_G^6 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, ein gegebenenfalls substituierter C₁-C₆-Alkylrest, insbesondere Methyl und Ethyl, ein gegebenenfalls substituierter Arylrest, insbesondere gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder ein gegebenenfalls substituierter Arylalkylrest, insbesondere eingegebenenfalls substituierter Benzylrest sowie jeweils beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen ein, gegebenenfalls substituierter, anellierter, ungesättigter oder aromatischer 3- bis 10-gliedriger Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann.

Bei besonders bevorzugten Resten für R_G^5 und R_G^6 bilden beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, beispielsweise ausgewählt aus einer der folgenden zweifach gebundenen Strukturformeln:



insbesondere ausgewählt aus einer der folgenden, zweifach gebundenen Strukturformeln:



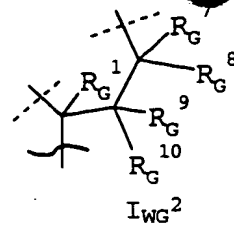
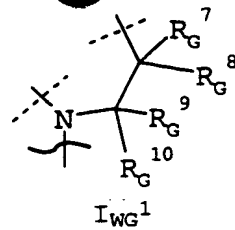
35

W_G stellt ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_{WG}^1 bis I_{WG}^4 dar, wobei die gestrichelten Linien die Atombindungen innerhalb des Strukturelements G schneiden und das mit R_G^7 und R_G^8 substituierte

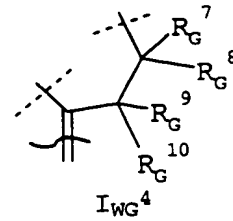
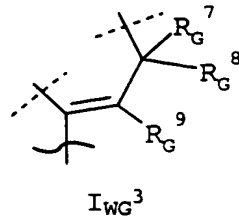
Kohlenstoffatom an Y_G gebunden ist.

45

5



10



15

- 20 In einer bevorzugten Ausführungsform stellt W_G ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_{WG}^1 , I_{WG}^2 und I_{WG}^4 , insbesondere das Strukturelement der Formel I_{WG}^2 dar.

- 25 R_G^1 in Strukturelement W_G bedeutet Wasserstoff, Halogen, wie beispielsweise, Cl, F, Br oder I, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl-, oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest beispielsweise wie jeweils vorstehend für R_L^1 beschrieben.

- 30 Bevorzugte Reste für R_G^1 sind Wasserstoff, Hydroxy und gegebenenfalls substituierte C_1 - C_4 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyreste.

- 35 Besonders bevorzugte Reste für R_G^1 sind Wasserstoff und mit Carboxy substituierte C_1 - C_4 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyreste, insbesondere die Reste $-CH_2COOH$ oder $-O-CH_2COOH$.

- 40 R_G^7 , R_G^8 , R_G^9 und R_G^{10} in Strukturelement G bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, wie beispielsweise F, Cl, Br, I, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

- 45 C_1 - C_5 -Alkylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl,

1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder
1-Ethyl-2-methylpropyl,

- C₂-C₆-Alkenylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituier-
tes Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl,
2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl,
1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl,
1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl,
1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-
propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl,
1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl,
4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl,
1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl,
4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-
butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Di-
methyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl,
2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-
propenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl,
1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl oder
1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl,

- C₂-C₆-Alkynylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituier-
tes Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-
propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl,
2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl,
1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl,
1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl,
1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl,
3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl,
1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-
butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl
oder 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl,

einen gegebenenfalls substituierten

- C₃-C₇-Cycloalkylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substi-
tuiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder
Cycloheptyl,

- C₃-C₇-Heterocycloalkylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls
substituiertes Aziridinyl, Diaziridinyl, Oxiranyl, Oxaziridinyl,
Oxetanyl, Thieranyl, Thietanyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl,
Morpholinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl,
1,4-Dioxanyl, Hexahydroazepinyl, Oxepanyl, 1,2-Oxathiolanyl oder
Oxazolidinyl,

- C₃-C₇-Heterocycloalkenylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Azirinyll, Diazirinyll, Thiirenyll, Thietyl, Pyrrolinyle, Oxazolinyle, Azepinyll, Oxepinyll, α -Pyranyll, β -Pyranyll, γ -Pyranyll, Dihydropyranyll, 2,5-Dihydro-pyrrolinyll
- 5 oder 4,5-Dihydro-oxazolyl,

- einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkylrest, der sich beispielsweise aus verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkylenresten wie bei-
- 10 spielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, n-Butylen, iso-Butylen oder t-Butylen und beispielsweise den vorstehend erwähnten C₃-C₇-Cycloalkylresten zusammensetzt,

- einen verzweigten oder unverzweigten gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkyl- oder C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkenylrest, die sich aus gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylen-Resten, wie beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, n-Butylen, iso-Butylen oder t-Butylen und beispielsweise den vorstehend erwähnten C₃-C₇-Heterocycloalkyl- oder
- 20 C₃-C₇-Heterocycloalkenylresten zusammensetzen, wobei die Reste bevorzugt sind, die im cyclischen Teil ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten,

- 25 ~~einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest~~ C₁-C₄-Alkylen-O-R_G¹¹, C₁-C₄-Alkylen-CO-OR_G¹¹, C₁-C₄-Alkylen-O-CO-R_G¹¹, C₁-C₄-Alkylen-CO-R_G¹¹, C₁-C₄-Alkylen-SO₂-NR_G¹²R_G¹³, C₁-C₄-Alkylen-CO-NR_G¹²R_G¹³, C₁-C₄-Alkylen-O-CO-NR_G¹²R_G¹³, C₁-C₄-Alkylen-NR_G¹²R_G¹³, C₁-C₄-Alkylen-SR_G¹¹ oder
- 30 C₁-C₄-Alkylen-SO-R_G¹¹, die sich aus verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylen-Resten, wie beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, n-Butylen, Iso-Butylen oder t-Butylen, den entsprechenden Gruppen -O-, -CO-, -S-, -N und den nachstehend beschriebenen, endständigen Resten R_G¹¹, R_G¹² und
- 35 R_G¹³ zusammensetzen,

einen gegebenenfalls substituierten

- Arylrest, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl,
- 40 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl,

Arylalkylrest, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Ethylenphenyl (Homobenzyl),

- 45 Hetarylrest, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl,

- 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isythiazolyl, 4-Isythiazolyl, 5-Isythiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 3-Isloxazolyl, 4-Isloxazolyl, 5-Isloxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl oder Triazinyl oder deren anellierten Derivate wie beispielsweise Indazolyl, Indolyl, Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Indolinyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl,

10

Hetarylalkylrest, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes -CH₂-2-Pyridyl, -CH₂-3-Pyridyl, -CH₂-4-Pyridyl, -CH₂-2-Thienyl, -CH₂-3-Thienyl, -CH₂-2-Thiazolyl, -CH₂-4-Thiazolyl, CH₂-5-Thiazolyl, -CH₂-CH₂-2-Pyridyl, -CH₂-CH₂-3-Pyridyl,

- 15 -CH₂-CH₂-4-Pyridyl, -CH₂-CH₂-2-Thienyl, -CH₂-CH₂-3-Thienyl, -CH₂-CH₂-2-Thiazolyl, -CH₂-CH₂-4-Thiazolyl oder -CH₂-CH₂-5-Thiazolyl oder

einen Rest -S-R_G¹¹, -O-R_G¹¹, -SO-R_G¹¹, -SO₂-R_G¹¹, -CO-OR_G¹¹, -O-

- 20 CO-R_G¹¹, -O-CO-NR_G¹²R_G¹³, -SO₂-NR_G¹²R_G¹³, -CO-NR_G¹²R_G¹³, -NR_G¹²R_G¹³, CO-R_G¹¹.

Ferner können jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_G⁷ und R_G⁹ oder R_G⁸ und R_G¹⁰ oder R_G⁷ und R_G⁸ oder R_G⁹ und R_G¹⁰ zusammen einen,

- 25 gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten kann, bilden.

- 30 Bevorzugte Reste für R_G⁷, R_G⁸, R_G⁹ und R_G¹⁰ im Strukturelement G sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, insbesondere F, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₅-Alkyl- oder C₂-C₅-Alkynylrest, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkylen-

- 35 CO-OR_G¹¹, C₁-C₄-Alkylen-O-CO-R_G¹¹, C₁-C₄-Alkylen-CO-NR_G¹²R_G¹³, C₁-C₄-Alkylen-O-CO-NR_G¹²R_G¹³, ein Rest -O-R_G¹¹, -CO-OR_G¹¹, -O-CO-R_G¹¹, -O-CO-NR_G¹²R_G¹³, -CO-NR_G¹²R_G¹³, -NR_G¹²R_G¹³ oder CO-R_G¹¹, ein gegebenenfalls substituiertes Aryl-, Hetaryl-, Arylalkylrest, wie jeweils vorstehend beschrieben.

40

Besonders bevorzugte Reste für R_G⁷, R_G⁸, R_G⁹ und R_G¹⁰ im Strukturelement G sind unabhängig voneinander Wasserstoff, F, ein Rest -CO-OR_G¹¹, -CO-NR_G¹²R_G¹³, oder ein gegebenenfalls substituiertes Arylrest, wie jeweils vorstehend beschrieben.

45

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkylrest werden für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für R_G^1 erwähnten C_1 - C_6 -Alkylreste verstanden, zuzüglich der Reste Heptyl und Octyl.

5

Bevorzugte Substituenten der verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkylreste sind für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} unabhängig voneinander die Reste Halogen, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, -CN, -COOH und -CO-O- C_1 - C_4 -Alkyl.

10

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, einem gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkyl-

15 rest werden für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^1 erwähnten Reste verstanden.

Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte - C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-Reste für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} sind unabhängig voneinander Methoxymethylen, Ethoxymethylen, t-Butoxymethylen, Methoxyethylen oder Ethoxyethylen.

Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte ~~mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylen-~~reste für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} sind unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte Reste - C_1 - C_4 -Alkylen-NH(C_1 - C_4 -Alkyl), - C_1 - C_4 -Alkylen-N(C_1 - C_4 -Alkyl)₂ bzw. - C_1 - C_4 -Alkylen-NH-CO- C_1 - C_4 -Alkyl.

30

Bevorzugte gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl- oder C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenylreste für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} sind unabhängig voneinander die vorstehend für R_G^1 beschriebenen C_3 - C_7 -

35 Heterocycloalkyl-, C_3 - C_7 -Heterocycloalkenyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl- oder C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkenylreste.

Besonders bevorzugte, gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl- oder C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenylreste für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} sind unabhängig voneinander die vorstehend für R_G^1 beschriebenen C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl-, C_3 - C_7 -Heterocycloalkenyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl- oder C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkenyl-

45 reste, wobei im cyclischen Teil ein oder zwei Heteroatome aus-

gewählt aus der Gruppe N, O oder S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten sind.

Ferner können R_G^{12} und R_G^{13} unabhängig voneinander einen Rest
5 $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-O-R_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$ bedeuten, wobei R_G^{11*} einen von R_G^{11} unabhängigen Rest R_G^{11} darstellt.

Weiterhin können beider Reste R_G^{12} und R_G^{13} zusammen einen 5 bis 7
gliedrigen, vorzugsweise gesättigten stickstoffhaltigen Carbo-
10 cyclus, im Sinne einer cyclischen Aminstruktur bilden, wie beispielsweise N-Pyrrolidinyll, N-Piperidinyll, N-Hexahydroazepinyll, N-Morpholinyll oder N-Piperazinyll, wobei bei Heterocyclen, die freie Aminprotonen tragen, wie beispielsweise N-Piperazinyll, die freien Aminprotonen durch gängige Aminschutzgruppen, wie
15 beispielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Z (Benzyloxycarbonyl), Tosyl, $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, $-SO_2$ -Phenyl oder $-SO_2$ -Benzyl ersetzt sein können.

Besonders bevorzugte Reste für R_G^{11} sind Wasserstoff oder ein
20 gegebenenfalls substituierter C_1-C_4 -Alkyl- oder Arylrest.

Besonders bevorzugte Reste für R_G^{12} und R_G^{13} sind unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls substituierter C_1-C_4 -Alkylrest.

25 Bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus mindestens einem bevorzugten Rest des Strukturelements G zusammen, während die restlichen Reste breit variabel sind.

30 Besonders bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelements G zusammen.

Ganz besonders bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus den besonders bevorzugten Resten des Strukturelements G zusammen.

35 Unter Strukturelement B wird ein Strukturelement verstanden, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzest-
40 möglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts einen Abstand von 4 bis 15 Atombindungen zu Strukturelement G aufweist. Die Ausgestaltung des Strukturgerüsts des Strukturelementes B ist weit variabel.

Als Atome, die unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptoren Wasserstoffbrücken ausbilden können, kommen beispielsweise Atome mit Lewisbaseneigenschaften in Frage, wie beispielsweise die Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel.

5

Unter physiologischen Bedingungen wird ein pH-Wert verstanden, der an dem Ort in einem Organismus herrscht, an dem die Liganden mit den Rezeptoren in Wechselwirkung treten. Im vorliegenden Fall weisen die physiologischen Bedingungen einen pH-Wert von beispielsweise 5 bis 9 auf.

10

In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet das Strukturelement B ein Strukturelement der Formel I_B ,

15



wobei A und E folgende Bedeutung haben:

A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe:

20

ein 4- bis 8-gliedriger monocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 4 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

25

30

oder

35

ein 9- bis 14-gliedriger polycyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist.

40

45

ein Rest



5

wobei

10

Z_A^1 Sauerstoff, Schwefel oder gegebenenfalls substituierter Stickstoff und

Z_A^2 gegebenenfalls substituierten Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel

15

bedeuten,

oder ein Rest

20



wobei

25

 R_A^{18}, R_A^{19}

30

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkyl-aminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-

35

Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$

bedeuten,

40

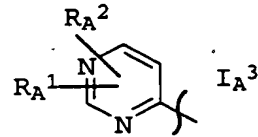
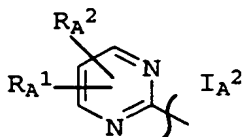
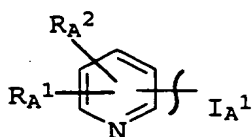
und

E ein Spacer-Strukturelement, das Strukturelement A mit dem Strukturelement G kovalent verbindet, wobei die Anzahl der Atombindungen entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts E 3 bis 14 beträgt.

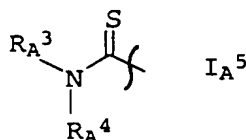
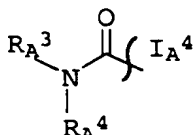
45

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet das Strukturelement A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_A¹ bis I_A¹⁸,

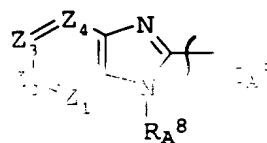
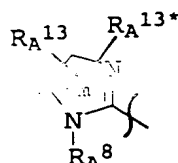
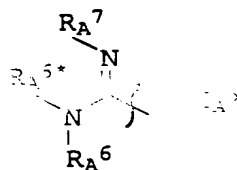
5



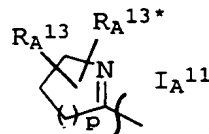
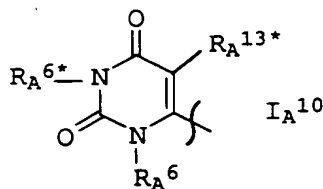
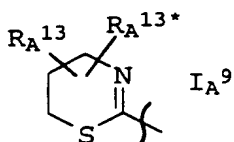
10



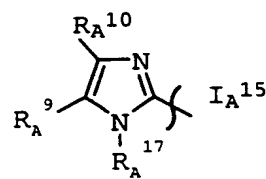
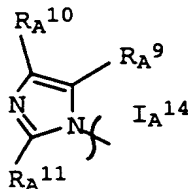
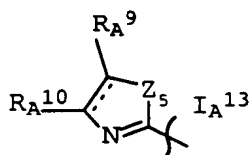
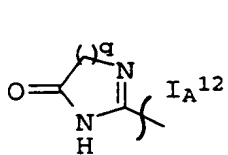
15



20

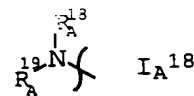
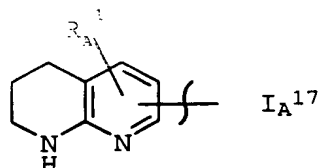
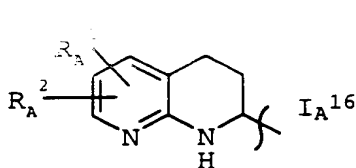


25



30

35



40

wobei

m, p, q

unabhängig voneinander 1, 2 oder 3,

45

R_A¹, R_A²

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls

substituierten C₁-C₆-Alkyl- oder CO-C₁-C₆-Alkylrest oder
einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-,
Hetaryl-, Hetarylalkyl- oder C₃-C₇-Cycloalkylrest oder
einen Rest CO-O-R_A¹⁴, O-R_A¹⁴, S-R_A¹⁴, NR_A¹⁵R_A¹⁶, CO-NR_A¹⁵R_A¹⁶
oder SO₂NR_A¹⁵R_A¹⁶ oder beide Reste R_A¹ und R_A² zusammen
einen anellierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder
6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus
oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt
aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann,

R_A¹³, R_A^{13*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,
einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
substituierten C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls
substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C₃-C₇-Cyclo-
alkylrest oder einen Rest CO-O-R_A¹⁴, O-R_A¹⁴, S-R_A¹⁴,
NR_A¹⁵R_A¹⁶, SO₂-NR_A¹⁵R_A¹⁶ oder CO-NR_A¹⁵R_A¹⁶,

wobei

R_A¹⁴ Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, Alkylen-
C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl- oder
C₁-C₆-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkylrest oder einen
gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-,
Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R_A¹⁵, R_A¹⁶,

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
C₁-C₆-Alkyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, SO₂-C₁-C₆-Alkyl-,
COO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-NH-C₁-C₆-Alkyl-, Arylalkyl-,
COO-Alkylen-Aryl-, SO₂-Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-
Aryl-, CO-NH-Alkylen-Hetaryl- oder Hetarylalkylrest
oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cyclo-
alkyl-, Aryl-, CO-Aryl-, CO-NH-Aryl-, SO₂-Aryl,
Hetaryl, CO-NH-Hetaryl-, oder CO-Hetarylrest be-
deuten,

R_A³, R_A⁴

unabhängig voneinander Wasserstoff, -(CH₂)_n-(X_A)_j-R_A¹²,
oder beide Reste zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen, ge-
sättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus
der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder verschiedene
Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, wobei der Cyclus
gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein
weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter,

ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

wobei

5

n 0, 1, 2 oder 3,

j 0 oder 1,

10

X_A -CO-, -CO-N(R_X^{12})-, -N(R_X^{12})-CO-, -N(R_X^{12})-CO-N(R_X^{1*})-, -N(R_X^{12})-CO-O-, -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂-N(R_X^{12})-, -SO₂-O-, -CO-O-, -O-CO-, -O-CO-N(R_X^{12})-, -N(R_X^{12})- oder -N(R_X^{12})-SO₂-,

15

R_A^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest, einen gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkyl oder Aryl substituierten C₃-C₇-Alkylrest oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten,

20

25

~~gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo-~~
cyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigtes, ungesättigtes oder aromatisches Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_A^{12} bildet zusammen mit R_X^{12} oder R_X^{1*} einen gesättigten oder ungesättigten C₃-C₇-Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N, enthalten kann,

30

35

R_X^{12} , R_X^{1*}

40

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxyalkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₁₂-Alkyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-O-C₁-C₆-Alkyl- oder SO₂-C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl-, SO₂-Aryl-, Hetaryl-, CO-Hetaryl- oder SO₂-Alkylen-Arylrest,

45

 R_A^6 , R_A^{6*}

Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-, -CO-O- C_1 - C_4 -Alkyl-, Arylalkyl-, -CO-O-Alkylen-Aryl-, -CO-O-Allyl-, -CO- C_1 - C_4 -Alkyl-, -CO-Alkylen-Aryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder -CO-Allylrest oder in Strukturelement I_A^7 beide Reste R_A^6 und R_A^{6*} zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

R_A^7 Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH₂, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder -O-CO- C_1 - C_4 -Alkylrest, oder einen gegebenenfalls substituierten Arylalkyl-, -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest, oder beide Reste R_A^6 und R_A^7 zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

R_A^8 Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-, CO- C_1 - C_4 -Alkyl-, SO₂- C_1 - C_4 -Alkyl- oder CO-O- C_1 - C_4 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, CO-Aryl-, SO₂-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl-, SO₂-Alkylen-Aryl-, CO-O-Alkylen-Aryl- oder Alkylen-Arylrest,

 R_A^9 , R_A^{10}

unabhängig voneinander Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O- R_A^{14} , O- R_A^{14} , S- R_A^{14} , $NR_A^{15}R_A^{16}$, SO₂- $NR_A^{15}R_A^{16}$ oder CO- $NR_A^{15}R_A^{16}$, oder beide Reste R_A^9 und R_A^{10} zusammen in Strukturelement I_A^{14} einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

5 R_A^{11} Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen Rest $CO-O-R_A^{14}$, $O-R_A^{14}$, $S-R_A^{14}$, $NR_A^{15}R_A^{16}$, $SO_2-NR_A^{15}R_A^{16}$ oder $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$,

10 R_A^{17} Wasserstoff oder in Strukturelement I_A^{16} beide Reste R_A^9 und R_A^{17} zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

15

R_A^{18} , R_A^{19}

20 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_5 -Alkylen-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen von R_G^{11} unabhängigen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$

25

30 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4

unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren C- C_1 - C_4 -Alkyl- oder C- C_1 - C_4 -Alkoxyrest,

30

35 Z^5 NR_A^3 , Sauerstoff oder Schwefel

35

bedeuten.

In einer weiteren ganz besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet das Strukturelement A ein Strukturelement der Formeln I_A^1 , I_A^4 , I_A^7 , I_A^8 oder I_A^9 .

40

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest werden für R_A^1 oder R_A^2 unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden vorstehend für R_G^1 beschriebenen Reste, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl verstanden.

45

Der verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte Rest $\text{CO-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ setzt sich für R_A^1 oder R_A^2 in den Strukturelementen I_A^1 , I_A^2 , I_A^3 oder I_A^{17} beispielsweise aus der Gruppe CO und den vorstehenden für R_A^1 oder R_A^2 beschriebenen, verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ -resten zusammen.

Unter gegebenenfalls substituierten Hetaryl-, Hetarylalkyl-, Aryl-, Arylalkyl- oder $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$ resten werden für R_A^1 oder R_A^2 unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^7 beschriebenen, Reste verstanden.

Die gegebenenfalls substituierten Reste CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{SO}_2\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ setzten sich für R_A^1 oder R_A^2 beispielsweise aus den Gruppen CO-O, O, S, N, CO-N bzw. $\text{SO}_2\text{-N}$ und den nachstehend näher beschriebenen Resten R_A^{14} , R_A^{15} bzw. R_A^{16} zusammen.

Ferner können beide Reste R_A^1 und R_A^2 zusammen einen anellierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder 6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann, bilden.

~~R_A^{13} und R_A^{13*} bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, CN;~~

Halogen, wie beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ rest, wie beispielsweise vorstehend für R_G^1 beschrieben, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl oder

einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$ rest oder einen Rest CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{SO}_2\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ wie jeweils vorstehend für R_A^1 beschrieben.

Bevorzugte Reste für R_A^{13} und R_A^{13*} sind die Reste Wasserstoff, F, Cl, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ rest, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl oder ein Rest CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ -, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$ -, Alkylen-Cycloalkyl-, Alkylen- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ -, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ - oder $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$ rest werden

für R_A^{14} in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^7 beschriebenen Reste verstanden.

- Unter gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Alkylhetarylresten werden für R_A^{14} in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^7 beschriebenen Reste verstanden.

- Bevorzugte Reste für R_A^{14} sind Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_6 -Alkylrest und gegebenenfalls substituiertes Benzyl.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder Arylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest werden für R_A^{15} oder R_A^{16} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A^{14} beschriebenen Reste verstanden.

- 20 Die verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten CO - C_1 - C_6 -Alkyl-, SO_2 - C_1 - C_6 -Alkyl-, COO - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO -NH- C_1 - C_6 -Alkyl-, COO -Alkylen-Aryl-, CO -NH-Alkylen-Aryl-, CO -NH-Alkylen-Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylreste oder die gegebenenfalls substituierten CO -Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -NH-Aryl-, CO -NH-Hetaryl- oder CO -Hetarylreste setzen sich für R_A^{15} oder R_A^{16} beispielsweise aus den entsprechenden Gruppen $-CO-$, $-SO_2-$, $-CO-O-$, $-CO-NH-$ und den entsprechend, vorstehend beschriebenen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, Hetarylalkyl- oder Arylalkylresten oder den entsprechenden gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Hetarylresten zusammen.

- Unter einem Rest $-(CH_2)_n-(X_A)_j-R_A^{12}$ wird für R_A^3 oder R_A^4 unabhängig voneinander ein Rest verstanden, der sich aus den entsprechenden Resten $-(CH_2)_n-(X_A)_j$ und R_A^{12} zusammensetzt. Dabei kann n : 0, 1, 2 oder 3 und j : 0 oder 1 bedeuten.

- X_A stellt einen zweifach gebundenen Rest, ausgewählt aus der Gruppe $-CO-$, $-CO-N(R_X^1)-$, $-N(R_X^1)-CO-$, $-N(R_X^1)-CO-N(R_X^{1*})-$, $-N(R_X^1)-CO-O-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-SO_2-N(R_X^1)-$, $-SO_2-O-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-O-CO-N(R_X^1)-$, $-N(R_X^1)-$ oder $-N(R_X^1)-SO_2-$ dar.

R_A^{12} bedeutet Wasserstoff,

- 45 einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest, wie vorstehend für R_G^7 beschrieben,

einen gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkyl oder Aryl substituierten C₂-C₆-Alkynyl- oder C₂-C₆-Alkenylrest,

- oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten
- 5 substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl,
- 10 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl, 5-Isouthiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 2-(1,3,4-Thia-
- 15 diazolyl), 2-(1,3,4)-Oxadiazolyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, Triazinyl.

- Ferner können R_A¹² und R_X¹ oder R_X^{1*} zusammen einen gesättigten oder ungesättigten C₃-C₇-Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls
- 20 bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann.

- Vorzugsweise bildet der Rest R_A¹² zusammen mit dem Rest R_X¹ oder R_X^{1*} ein cyclisches Amin als C₃-C₇-Heterocyclus, für den Fall,
- 25 daß die Reste am gleichen Stickstoffatom gebunden sind, wie beispielsweise N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Hexahydroazepinyl, N-Morpholinyl oder N-Piperazinyl, wobei bei Heterocyclen die freie Aminprotonen tragen, wie beispielsweise N-Piperazinyl die freien Aminprotonen durch gängige Aminschutzgruppen, wie
- 30 beispielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Z (Benzyloxycarbonyl), Tosyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl, -SO₂-Phenyl oder -SO₂-Benzyl ersetzt sein können.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
- 35 substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₁₂-Alkynyl-, vorzugsweise C₂-C₆-Alkynyl- oder C₂-C₆-Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl- oder Hetarylrest werden für R_X¹ und R_X^{1*} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G⁷ beschriebenen Reste verstanden.

- 40 Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte C₁-C₆-Alkoxyalkyl für R_X¹ und R_X^{1*} sind unabhängig voneinander Methoxymethylen, Ethoxymethylen, t-Butoxymethylen, Methoxyethylen oder Ethoxyethylen.

Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte Reste $\text{CO-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{CO-O-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, CO-O-Alkylen-Aryl , CO-Alkylen-Aryl , CO-Aryl , $\text{SO}_2\text{-Aryl}$, CO-Hetaryl oder $\text{SO}_2\text{-Alkylen-Aryl}$ setzen sich vorzugsweise aus den vorstehend beschriebenen $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$, Arylalkyl-, Aryl- oder Hetarylresten und den Resten -CO- , -O- , $\text{-SO}_2\text{-}$ zusammen.

Bevorzugte Reste für R_X^1 und R_X^{1*} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Cyclopropyl, Allyl und Propargyl.

10

R_A^3 und R_A^4 können ferner zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder verschiedene Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, bilden, wobei der Cyclus gegebenenfalls

15 substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

R_A^5 bedeutet einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$, Arylalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$ oder $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkylrest}$ oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl, Hetaryl-, Heterocycloalkyl- oder Heterocycloalkenylrest, wie beispielsweise vorstehend für R_G^7 beschrieben.

25 R_A^6 und R_A^{6*} bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

$\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylrest}$, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl,

30 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl,

$\text{-CO-O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-}$ oder $\text{-CO-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylrest}$ wie beispielsweise aus der Gruppe -CO-O- bzw. -CO- und den vorstehend beschriebenen $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylresten}$ zusammengesetzt,

35

Arylalkylrest, wie vorstehend für R_G^7 beschrieben,

$\text{-CO-O-Alkylen-Aryl-}$ oder $\text{-CO-Alkylen-Arylrest}$ wie beispielsweise aus der Gruppe -CO-O- bzw. -CO- und den vorstehend beschriebenen

40 Arylalkylresten zusammengesetzt,

-CO-O-Allyl- oder -CO-Allylrest ,

oder $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkylrest}$, wie beispielsweise vorstehend für R_G^7

45 beschrieben.

Ferner können beide Reste R_A^6 und R_A^{6*} in Strukturelement I_A^7 zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden.

- R_A^7 bedeutet Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH₂, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R_A^6 beschrieben, C₁-C₄-Alkoxy-, Arylalkyl- oder C₃-C₇-Cycloalkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R_L^{14} beschrieben, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten -O-CO-C₁-C₄-Alkylrest, der sich aus der Gruppe -O-CO- und beispielsweise aus den vorstehend erwähnten C₁-C₄-Alkylresten zusammensetzt oder einen gegebenenfalls substituierten -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest der sich aus den Gruppen -O- bzw. -O-CO- und beispielsweise aus den entsprechenden vorstehend für R_G^7 beschriebenen Resten zusammensetzt.

- 20 Ferner können beide Reste R_A^6 und R_A^7 zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden.
- 25 ~~Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, oder Arylalkylrest werden für R_A^8 in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A^{15} beschriebenen Reste verstanden, wobei sich die Reste CO-C₁-C₄-Alkyl,~~
- 30 SO₂-C₁-C₄-Alkyl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl, SO₂-Alkylen-Aryl oder CO-O-Alkylen-Aryl analog zu den anderen zusammengesetzten Resten aus der Gruppe CO, SO₂ oder COO und beispielsweise aus dem entsprechenden vorstehend für R_A^{15} beschriebenen C₁-C₄-Alkyl-, Aryl- oder der Arylalkylresten zusammengesetzten und diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder C₃-C₇-Cycloalkylrest werden jeweils für R_A^9 oder R_A^{10} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A^{14} beschriebenen Reste verstanden, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl.

Unter einem Rest CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ werden jeweils für R_A^9 oder R_A^{10} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A^{13} beschriebenen Reste verstanden.

5

Ferner können beide Reste R_A^9 und R_A^{10} zusammen in Strukturelement I_A^{14} einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist, bilden.

Unter Substituenten werden in diesem Fall insbesondere Halogen, CN, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylrest}$, wie beispielsweise Methyl oder Trifluormethyl oder die Reste O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{-(R}_A^8\text{)HN)C=N-R}_A^7$ verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylrest}$ oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkylrest}$ oder einen Rest CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ werden für R_A^{11} beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A^9 beschriebenen Reste verstanden.

25

Ferner können in Strukturelement I_A^{16} beide Reste R_A^9 und R_A^{17} zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist, bilden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_2\text{-C}_5\text{-Alkenyl-}$, $\text{C}_2\text{-C}_5\text{-Alkinyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-Alkylen-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy-}$, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylen-C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$, Arylalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylen-Heterocycloalkyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylen-Heterocycloalkenyl-}$ oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest $\text{-SO}_2\text{-R}_G^{11}$, -CO-OR_G^{11} , $\text{-CO-NR}_G^{11}\text{R}_G^{11*}$ oder -CO-R_G^{11} werden für R_A^{18} und R_A^{19} unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für R_G^{12} beschriebenen Reste, vorzugsweise Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkylrest}$ verstanden.

45

5 Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 bedeuten unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen, wie beispielsweise C-F, C-Cl, C-Br oder C-I oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren C-C₁-C₄-Alkylrest, der sich aus einem Kohlenstoffrest und beispielsweise einem vorstehend für R_A^6 beschriebenen C₁-C₄-Alkylrest zusammensetzt oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren C-C₁-C₄-Alkoxyrest, der sich aus einem Kohlenstoffrest und beispielsweise einem vorstehend für R_A^7 beschriebenen C₁-C₄-Alkoxyrest zusammensetzt.

10

Z^5 bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder einen Rest NR_A^8 .

Bevorzugte Strukturelemente A setzen sich aus mindestens einem bevorzugten Rest der zum Strukturelement A gehörenden Reste

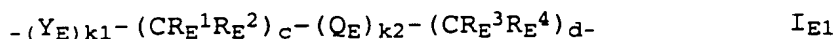
15 zusammen, während die restlichen Reste breit variabel sind.

Besonders bevorzugte Strukturelemente A setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelements A zusammen.

20 In einer bevorzugten Ausführungsform wird unter dem Spacerstrukturelement E ein Strukturelement verstanden, daß aus einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten und Heteroatome enthaltenden aliphatischen C₂-C₃₀-Kohlenwasserstoffrest und/oder aus einem 4- bis 20 gliedrigen, gegebenenfalls substituierten und Heteroatome enthaltenden, aliphatischen oder aromatischen mono- oder polycyclischen Kohlenwasserstoffrest besteht.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform wird das Spacer-
30 Strukturelement E aus zwei bis vier Teilstrukturelementen, ausgewählt aus der Gruppe E¹ und E² zusammensetzt, wobei die Reihenfolge der Verknüpfung der Teilstrukturelemente beliebig ist und E¹ und E² folgende Bedeutung haben:

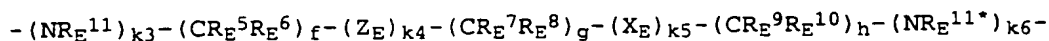
35 E^1 ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}



und

40

E^2 ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}



45

I_{E2}

wobei

- c, d, f, g, h
unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,
- 5
k₁, k₂, k₃, k₄, k₅, k₆
unabhängig voneinander 0 oder 1,
- X_E, Q_E
10 unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituier-
ten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen, ali-
phatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis
zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschie-
dene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S
15 enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe und/oder die
Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können,
- 20 unabhängig voneinander CO, CO-NR_E¹², NR_E¹²-CO, Schwefel,
SO, SO₂, SO₂-NR_E¹², NR_E¹²-SO₂, CS, CS-NR_E¹², NR_E¹²-CS, CS-O,
O-CS, CO-O, O-CO, Sauerstoff, Ethinylen, CR_E¹³-O-CR_E¹⁴,
C(=CR_E¹³CR_E¹⁴), CR_E¹³=CR_E¹⁴, -CR_E¹³(OR_E¹⁵)-CHR_E¹⁴- oder -CHR-
E¹³-CR_E¹⁴(OR_E¹⁵)-,
- 25 ~~RE¹, RE², RE³, RE⁴, RE⁵, RE⁶, RE⁷, RE⁸, RE⁹, RE¹⁰~~
unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine
Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten,
gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-
Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest,
30 einen Rest -(CH₂)_x-(W_E)_z-R_E¹⁷, einen gegebenenfalls
substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-,
Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig von-
einander jeweils zwei Reste R_E¹ und R_E² oder R_E³ und R_E⁴
oder R_E⁵ und R_E⁶ oder R_E⁷ und R_E⁸ oder R_E⁹ und R_E¹⁰ zusammen
35 einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten,
gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus,
der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S
enthalten kann,
- 40 x 0, 1, 2, 3 oder 4,
z 0 oder 1,
- 45 W_E -CO-, -CO-N(R_w²)-, -N(R_w²)-CO-, -N(R_w²)-CO-N(R_w^{2*})-,
-N(R_w²)-CO-O-, -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂-N(R_w²)-, -SO₂-O-,
-CO-O-, -O-CO-, -O-CO-N(R_w²)-, -N(R_w²)- oder -N(R_w²)-SO₂-,

R_w^{2*} , R_w^{2*}

5 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_8 -Alkynyl-, CO - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO - O - C_1 - C_6 -Alkyl- oder SO_2 - C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, CO - O -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylrest,

10

R_E^{17} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest, 15 einen gegebenenfalls mit C_1 - C_4 -Alkyl oder Aryl substituierten C_2 - C_6 -Alkynyl- oder C_2 - C_6 -Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_6 - C_{12} -Bicycloalkyl-, C_1 - C_6 -Alkylen- C_7 - C_{20} -Tricycloalkylrest, oder einen mit bis 20 zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder 25 aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter 30 oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_E^{17} bildet zusammen mit R_w^{2*} einen gesättigten oder ungesättigten C_3 - C_7 -Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann.

35

 R_E^{11} , R_E^{11*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, 40 C_2 - C_{12} -Alkynyl-, CO - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO - O - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO -NH- C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, CO -NH- C_1 - C_6 -Alkyl- oder SO_2 - C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Arylalkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, CO - O -Alkylen-Aryl-, CO -NH-Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl, CO -NH-Aryl, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl-, 45 SO_2 -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Hetarylrest,

R_E^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl-, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl Rest oder einen Rest $CO-R_E^{16}$, $COOR_E^{16}$ oder $SO_2-R_E^{16}$,

R_E^{13} , R_E^{14}

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R_E^{15} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,

gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest

oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R_E^{16} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten

oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder

C_1-C_5 -Alkylen- C_1-C_4 -Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls

substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocyclo-

alkenyl-, Hetaryl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -

Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocyclo-

alkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkenyl- oder

Hetarylalkylrest

bedeuten.

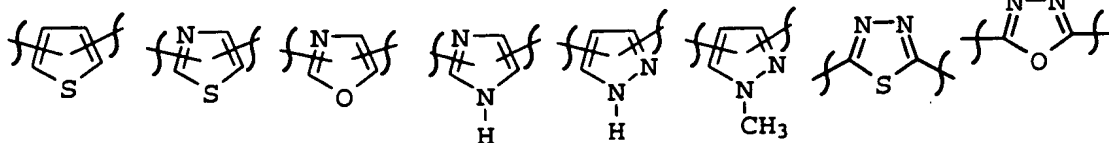
Der Koeffizient s bedeutet vorzugsweise 0 oder 1, der Koeffizient

d vorzugsweise 1 oder 2, die Koeffizienten f , g , h unabhängig voneinander vorzugsweise 0 oder 1, k^6 vorzugsweise 0.

Unter einem gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O, S, enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe oder Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können werden für Q_E und X_E unabhängig voneinander vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Arylen, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Phenylen oder Naphtylen, gegebenenfalls substituiertes Hetarylen wie beispielsweise die Reste

42

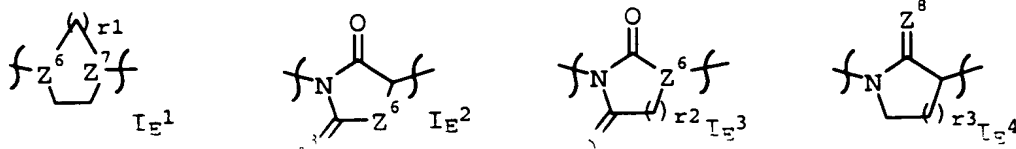
5



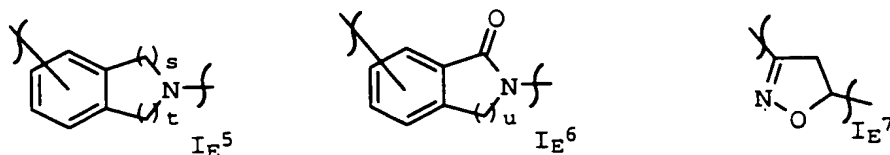
10

sowie deren substituierte oder anellierte Derivate, oder Reste der Formeln I_E^1 bis I_E^{11} verstanden,

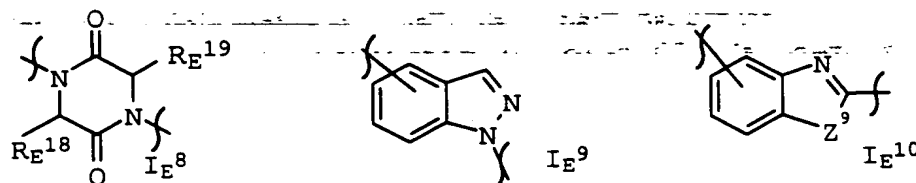
15



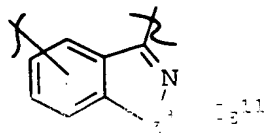
20



25



30



35

wobei der Einbau der Reste in beiden Orientierungen erfolgen kann. Unter aliphatischen Kohlenwasserstoffen werden beispielsweise gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffe verstanden.

40

Z^6 und Z^7 bedeuten unabhängig voneinander CH oder Stickstoff.

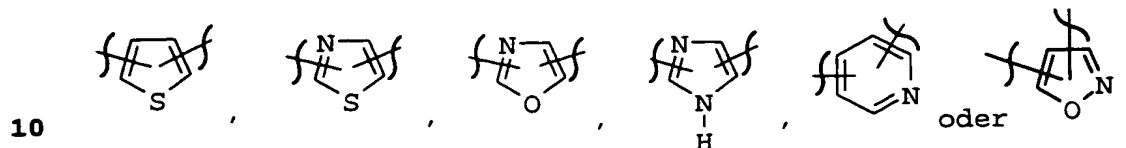
Z^8 bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder NH

45 Z^9 bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder NR_E^{20} .

r_1, r_2, r_3 und \bullet bedeuten unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3...

s und u bedeuten unabhängig voneinander 0, 1 oder 2.

- 5 Besonders bevorzugt bedeuteten X_E und Q_E unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiertes Phenylen, einen Rest



- sowie deren substituierte oder anellierte Derivate, oder Reste der Formeln $I_E^1, I_E^2, I_E^3, I_E^4$ und I_E^7 , wobei der Einbau der Reste 15 in beiden Orientierungen erfolgen kann.

- R_E^{18} und R_E^{19} bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-COOH$ eine Hydroxygruppe, Halogen einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_5 -Alkyl-, 20 C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest, wie jeweils vorstehend beschrieben.

- 25 R_E^{20} bedeutet unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, C_3 - C_{12} -Alkinyl-, CO - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO - O - C_1 - C_6 -Alkyl- oder SO_2 - C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, 30 CO - O -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl-, SO_2 -Aryl-, Hetaryl-, CO -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylrest, vorzugsweise Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest.

- 35 Y_E und Z_E bedeuten unabhängig voneinander CO , $CO-NR_E^{12}$, $NR_E^{12}-CO$, Schwefel, SO , SO_2 , $SO_2-NR_E^{12}$, $NR_E^{12}-SO_2$, CS , $CS-NR_E^{12}$, $NR_E^{12}-CS$, $CS-O$, $O-CS$, $CO-O$, $O-CO$, Sauerstoff, Ethinylen, $CR_E^{13}-O-CR_E^{14}$, $C(=CR_E^{13}R_E^{14})$, $CR_E^{13}=CR_E^{14}$, $-CR_E^{13}(OR_E^{15})-CHR_E^{14}-$ oder $-CHR_E^{13}-CR_E^{14}(OR_E^{15})-$, vorzugsweise CO , SO_2 und Sauerstoff.

- 40 R_E^{12} bedeutet Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl- oder C_2 - C_8 -Alkinylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl Rest, 45 wie beispielsweise entsprechend vorstehend für R_G^7 beschrieben

oder einen Rest $\text{CO}-\text{R}_E^{16}$, COOR_E^{16} oder $\text{SO}_2-\text{R}_E^{16}$, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Allyl, Propargyl und Cyclopropyl.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl- oder C_2-C_6 -Alkynylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest, werden für R_E^{13} , R_E^{14} oder R_E^{15} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^7 beschriebenen Reste verstanden.
- 10 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_4 -Alkoxyrest werden für R_E^{13} oder R_E^{14} unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für R_A^{14} beschriebenen C_1-C_4 -Alkoxyreste verstanden.
- 15 Bevorzugte Alkylen-Cycloalkylreste sind für R_E^{13} , R_E^{14} oder R_E^{15} unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für R_G^7 beschriebenen C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkylreste
- 20 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynyl- oder C_1-C_5 -Alkylen- C_1-C_4 -Alkoxyrest, oder einem gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-,
- 25 C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest werden für R_E^{16} beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^{11} beschriebenen Reste verstanden.
- 30 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest werden für R_E^{17} , R_E^{18} , R_E^{19} , R_E^{20} , R_E^{21} , R_E^{22} , R_E^{23} , R_E^{24} oder R_E^{25}
- 35 unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^7 erwähnten Reste verstanden.

- Ferner können jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_E^3 und R_E^4 oder R_E^5 und R_E^6 oder R_E^7 und R_E^8 oder R_E^9 und R_E^{10} zusammen einen
- 40 3- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann, bilden.

- Der Rest $-(\text{CH}_2)_x-(\text{W}_E)_z-\text{R}_E^{17}$ setzt sich aus einem C_0-C_4 -Alkylenrest,
- 45 gegebenenfalls einem Bindungselement W_E ausgewählt aus der Gruppe

- CO-, -CO-N(R_w²)-, -N(R_w²)-CO-, -N(R_w²)-CO-N(R_w²)-, -N(R_w²)-CO-O-,
 -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂-N(R_w²)-, -SO₂-O-, -CO-O-, -O-CO-,
 -O-CO-N(R_w²)-, -N(R_w²)- oder -N(R_w²)-SO₂-, vorzugsweise ausgewählt
 aus der Gruppe -CO-N(R_w²)-, -N(R_w²)-CO-, -O-, -SO₂-N(R_w²)-,
 5 -N(R_w²)- oder -N(R_w²)-SO₂-, und dem Rest R_E¹⁷ zusammen, wobei

R_w² und R_w^{2*}

- unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder un-
 verzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-
 10 Alkenyl-, C₂-C₈-Alkynyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-O-C₁-C₆-Alkyl-
 oder SO₂-C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten
 Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-, CO-O-Alkylen-
 Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, SO₂-Aryl-, CO-Hetaryl- oder
 SO₂-Alkylen-Arylrest, vorzugsweise unabhängig voneinander Wasser-
 15 stoff, Methyl, Cyclopropyl, Allyl, Propargyl, und

R_E¹⁷

- Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, ein Halogen, einen verzweigten
 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest,
 20 einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-,
 Heteroaryl oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C₁-C₄-
 Alkyl oder Aryl substituierten C₂-C₆-Alkynyl- oder C₂-C₆-Alkenyl-
 rest, einen gegebenenfalls substituierten C₆-C₁₂-Bicycloalkyl-,
 C₁-C₆-Alkylen-C₆-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₇-C₂₀-Tricycloalkyl- oder
 25 C₁-C-Alkylen-C₇-C₂₀-Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu
 drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis
 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der
 bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S
 enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten,
 30 gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder
 Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Hetero-
 atome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus
 gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer,
 gegebenenfalls substituiert, gesättigter, ungesättigter oder
 35 aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, wie beispielsweise
 gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl,
 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl,
 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl,
 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl,
 40 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isythiazolyl, 4-Isythia-
 zolyl, 5-Isythiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl,
 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl,
 2-(1,3,4-Thiadiazolyl), 2-(1,3,4)-Oxadiazolyl, 3-Isioxazolyl,
 4-Isioxazolyl, 5-Isioxazolyl oder Triazinyl,

45

bedeuten.

Ferner können R_E^{17} und R_W^{2*} oder R_W^{2*} zusammen einen gesättigten oder ungesättigten C_3 - C_7 -Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann.

5

Vorzugsweise bilden die Reste R_E^{17} und R_W^{2*} oder R_W^{2*} zusammen ein cyclisches Amin als C_3 - C_7 -Heterocyclus, für den Fall, daß die Reste am gleichen Stickstoffatom gebunden sind, wie beispielsweise N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Hexahydroazepinyl,

- 10 N-Morpholinyl oder N-Piperazinyl, wobei bei Heterocyclen die freie Aminprotonen tragen, wie beispielsweise N-Piperazinyl die freien Aminprotonen durch gängige Aminschutzgruppen, wie beispielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Z (Benzyloxycarbonyl), Tosyl, $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, $-SO_2$ -Phenyl oder
- 15 $-SO_2$ -Benzyl ersetzt sein können.

Bevorzugte Reste für R_E^1 , R_E^2 , R_E^3 , R_E^4 , R_E^5 , R_E^6 , R_E^7 , R_E^8 , R_E^9 oder R_E^{10} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_6 -

- 20 Alkylrest, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder der Rest $-(CH_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$.

Besonders bevorzugte Reste für R_E^1 , R_E^2 , R_E^3 , R_E^4 , R_E^5 , R_E^6 , R_E^7 , R_E^8 , R_E^9 oder R_E^{10} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, F, ein ver-

- 25 zweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_4 -Alkylrest, insbesondere Methyl.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-,

- 30 C_2 - C_{12} -Alkinyl- oder Arylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten Aryl, Hetaryl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl werden für R_E^{11} und R_E^{11*} in Strukturelement E unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden vorstehend für R_G^7 beschriebenen Reste ver-
- standen.

35

Die verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Reste $CO-C_1-C_6$ -Alkyl, $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl, $CO-NH-C_1-C_6$ -Alkoxyalkyl, $CO-NH-C_1-C_6$ -Alkyl oder $SO_2-C_1-C_6$ -Alkylrest oder die gegebenenfalls substituierten Reste $CO-O$ -Alkylen-Aryl, $CO-NH$ -Alkylen-Aryl,

- 40 CO -Alkylen-Aryl, CO -Aryl, $CO-NH$ -Aryl, SO_2 -Aryl, CO -Hetaryl, SO_2 -Alkylen-Aryl, SO_2 -Hetaryl oder SO_2 -Alkylen-Hetaryl setzen sich für R_E^{11} und R_E^{11*} unabhängig voneinander beispielsweise aus den entsprechenden Gruppen CO, COO, CONH oder SO_2 und den entsprechenden vorstehend erwähnten Resten zusammen.

45

Bevorzugte Reste für R_E^{11} oder R_E^{11*} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_{12} -Alkinyl- oder Arylalkylrest, oder ein gegebenenfalls substituierter Hetaryl oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest.

Besonders bevorzugte Reste für R_E^{11} oder R_E^{11*} sind Wasserstoff, Methyl, Cyclopropyl, Allyl oder Propargyl.

- 10 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Strukturelements E_1 stellt das Strukturelement E_1 einen Rest $-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$ oder einen C_1 - C_5 -Alkylrest dar.

- In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Strukturelements E verwendet man als Spacer-Strukturelement E ein Strukturelement der Formel I_{E1E2} .

- 20 wobei die Strukturelemente E_2 und E_1 die vorstehend beschriebene Bedeutung haben.

- Bevorzugte Strukturelemente E setzen sich aus mindestens einem bevorzugten Rest der zum Strukturelement E gehörenden Reste zusammen, während die restlichen Reste breit variabel sind.

Besonders bevorzugte Strukturelemente E setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelements E zusammen.

- 30 Bevorzugte Strukturelemente B setzen sich entweder aus dem bevorzugten Strukturelement A zusammen, während E weit variabel ist oder aus dem bevorzugten Strukturelement E zusammen, während A weit variabel ist.

- 35 Die Verbindungen der Formel I und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Die Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Die Verbindungen der Formel I können auch in anderen tautomeren Formen vorliegen.

- 45 Die Verbindungen der Formel I können auch in Form von physiologisch verträglichen Salzen vorliegen.

Die Verbindungen der Formel I können auch als Prodrugs in einer Form vorliegen, in der die Verbindungen der Formel I unter physiologischen Bedingungen freigesetzt werden. Beispielfhaft sei hier auf die Gruppe T in Strukturelement L verwiesen, die teilweise Gruppen enthält, die unter physiologischen Bedingungen zur freien Carbonsäuregruppe hydrolyisierbar sind. Es sind auch derivatisierte Strukturelemente B, bzw. A geeignet, die das Strukturelement B bzw. A unter physiologischen Bedingungen freisetzen.

10

Bei bevorzugten Verbindungen der Formel I weist jeweils eines der drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während die restlichen Strukturelemente weit variabel sind.

15 Bei besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen jeweils zwei der drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während die restlichen Strukturelemente weit variabel sind.

20 Bei ganz besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen jeweils alle drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während das restliche Strukturelement weit variabel ist.

~~25 Bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G auf, während die Strukturelemente B und L weit variabel sind.~~

Bei besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I ist beispielsweise B durch das Strukturelement A-E- ersetzt und die Verbindungen weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G und das bevorzugte Strukturelement A auf, während die Strukturelemente E und L weit variabel sind.

~~35 Weitere besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G und das bevorzugte Strukturelement A auf, während die Strukturelemente E und L weit variabel sind.~~

40 Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I bei denen A-E- für B- steht sind im folgenden aufgelistet, wobei die Zahl vor dem Textblock für die Nummer einer individualisierten Verbindung der Formel I steht, und im Textblock A-E-G-L die Abkürzungen getrennt durch einen Bindungsstrich jeweils für ein
45 einzelnes Strukturelement A, E, G oder L stehen und die Bedeutung

der Abkürzungen der Strukturelemente nach der Tabelle erläutert wird.

Nr. A-E-G-L

- 5
- 1 bhs-dibema2-mmophec-es
 - 2 gua-mepipe2-phhec-es
 - 3 gua-35thima2-4phaz-es
 - 4 bhs-apma2-pclphec-es
- 10
- 5 gua-a23thima2-4bec-es
 - 6 bim-dibema2-4bec-es
 - 7 2py-bam2-pipmaz-es
 - 8 bim-bam2-mmophec-es
 - 9 2py-a23thima2-thec-es
- 15
- 10 gua-pipa2-4pec-es
 - 11 dhim-35thima2-thec-es
 - 12 gua-a24thima2-amaz-es
 - 13 bim-pymaz-phhec-es
 - 14 gua-a24thima2-3bz1az-es
- 20
- 15 bhs-inda2-thec-es
 - 16 2py-a24thima2-3bec-nes
 - 17 gua-a24thima2-phaz-es
 - 18 gua-bam2-pymaz-es
 - 19 gua-me35thima2-phhec-es
- 25
- 20 2py-dibema2-4pec-es
 - 21 bhs-35thima2-thec-gs
 - 22 bhs-aaf-3bec-es
 - 23 im -35thima2-thec-es
 - 24 bhs-a23thima2-3ipec-es
- 30
- 25 bim-pipa2-4pec-es
 - 26 bhs-mea2-thec-es
 - 27 gua-dibema2-7cmc-es
 - 28 2py-apma2-phaz-es
 - 29 bhs-apma2-7cmc-es
- 35
- 30 thpym-bam2-4pec-es
 - 31 bim-me35thima2-4pec-es
 - 32 bim-a24thima2-3bec-es
 - 33 bhs-me42thiaz2-phaz-es
 - 34 2py-42thiaz2-thec-es
- 40
- 35 2py-pipa2-cpec-es
 - 36 bim-35thima2-pymaz-es
 - 37 bhs-a23thima2-3bec-es
 - 38 2py-apma2-ppec-es
 - 39 bhs-35thima2-pclphec-es
- 45
- 40 2py-buta-3bec-es
 - 41 bim-a23thima2-7cmc-gs
 - 42 bhs-hexa-thec-es

H03.1100

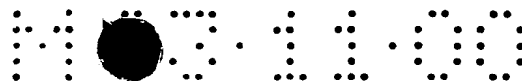
- 43 bim-a23thima2-4pec-f2es
44 2py-35thima2-7cmc-es
45 gua-chex2-4pec-es
46 bhs-edia2-thec-es
5 47 bhs-bam2-phaz-es
48 amim-35thima2-3bec-es
49 clim-apma2-3bec-es
50 gua-pipa2-phec-mals
51 am2py-a24thima2-thec-es
10 52 bhs-apma2-phaz-gs
53 2py-inda2-thec-es
54 bim-35thima2-mmophec-es
55 2py-inda2-3bec-es
56 2py-mepipe2-thec-es
15 57 bim-bam2-thec-es
58 bim-bam2-4phaz-es
59 2py-apma2-3bec-es
60 bhs-a24thima2-phaz-es
61 bim-dibema2-thec-es
20 62 mam2py-a24thima2-phaz-es
63 2py-mea2-3bec-es
64 bim-penta-4pec-es
65 gua-prodia2-7cmc-es
66 bhs-dibema2-cpec-es
25 67 2py-hexa-phaz-es
68 gua-apma2-3ipec-es
69 bim-apma2-phec-ms
70 gua-35thima2-phec-ps
71 bim-pipa2-3bec-es
30 72 gua-a23thima2-phec-es
73 2py-42thiaz2-phaz-es
74 bim-me35thima2-7cmc-es
75 bhs-bam2-mpphec-es
76 gua-dibema2-thec-es
35 77 clim-bam2-thec-es
78 dimethpym-a23thima2-thec-es
79 gua-dibema2-4pec-es
80 bhs-apma2-3bz1az-es
81 gua-a24thima2-4pec-es
40 82 bhs-pyma2-phaz-es
83 gua-apma2-7cmc-es
84 bhs-a23thima2-4phaz-es
85 bhs-penta-3bec-es
86 gua-aof-7cmc-es
45 87 2py-a23thima2-phaz-ms
88 bim-dibema2-phaz-es
89 bim-35thima2-phec-as

- 90 bim-apma2-3bec-es
- 91 bhs-pipa2-3bec-nes
- 92 2py-pipa2-mmophec-es
- 93 bhs-35thima2-3bec-es
- 5 94 bhs-dibema2-phaz-es
- 95 gua-pipa2-3bec-es
- 96 bim-pipa2-phec-es
- 97 gua-42thiaz2-phec-es
- 98 pippy-a24thima2-4pec-es
- 10 99 2py-35thima2-thec-es
- 100 2py-bam2-7cmc-es
- 101 2py-35thima2-pmophec-es
- 102 bhs-dibema2-thec-es
- 103 bim-aof-4pec-es
- 15 104 bim-hexa-phec-es
- 105 2py-a24thima2-7cmc-es
- 106 gua-a24thima2-phec-gs
- 107 gua-a24thima2-7cmc-es
- 108 clim-a24thima2-7cmc-es
- 20 109 gua-apma2-4pec-es
- 110 bim-35thima2-cpec-es
- 111 2py-me35thima2-thec-es
- 112 bhs-a24thima2-dbc-es
- 113 bim-bam2-4pec-es
- 25 114 amim-a24thima2-4pec-es
- 115 2py-dibema2-amec-es
- 116 2py-a23thima2-dbc-es
- 117 bim-bam2-4pec-ps
- 118 2py-bam2-mmophec-es
- 30 119 bim-apma2-3bec-es
- 120 bhs-pdagk-thec-es
- 121 gua-42thiaz2-7cmc-es
- 122 gua-a23thima2-thec-es
- 123 bim-apma2-4pec-es
- 35 124 thpym-35thima2-phec-es
- 125 bim-bam2-7cmc-es
- 126 mam2py-bam2-4pec-es
- 127 bhs-edia2-3bec-es
- 128 bhs-a23thima2-amec-es
- 40 129 gua-dibema2-3bec-es
- 130 bim-me42thiaz2-7cmc-es
- 131 bhs-a23thima2-phec-es
- 132 bim-dibema2-mpphec-es
- 133 2py-prodia2-thec-es
- 45 134 bhs-bam2-mophaz-es
- 135 bhs-a24thima2-7cmc-es
- 136 im -dibema2-4pec-es

- 137 imhs-a24thima2-thec-es
138 bhs-a24thima2-dmaphec-es
139 2py-pipa2-dmaphec-es
140 2py-a24thima2-4pec-es
5 141 2py-dibema2-7cmc-es
142 bhs-apma2-phaz-es
143 gua-pipa2-mophaz-es
144 dhim-dibema2-4pec-es
145 gua-pipa2-mpphec-es
10 146 bim-a23thima2-4pec-es
147 2py-dibema2-4phaz-es
148 bim-42thiaz2-4pec-es
149 am2py-dibema2-3bec-es
150 bim-pipa2-7cmc-es
15 151 gua-bam2-dmaphec-es
152 bhs-pipa2-amec-es
153 2py-apma2-mpphec-es
154 2py-bam2-7cmc-es
155 bim-apma2-7cmc-es
20 156 bim-a23thima2-pclphec-es
157 gua-a24thima2-pclphec-es
158 bim-a23thima2-phec-es
159 bim-a24thima2-4pec-es
160 bhs-a23thima2-7cmc-es
25 161 ~~dimethpym-dibema2-phaz-es~~
162 2py-me25thima2-3bec-es
163 bhs-aof-thec-es
164 gua-dibema2-phec-f2es
165 amim-a23thima2-phec-es
30 166 2py-bam2-pclphec-es
167 bhs-pyma2-thec-es
168 2py-a24thima2-3bec-es
169 bim-bam2-phec-es
170 bim-35thima2-7cmc-es
35 171 ~~bhs-35thima2-pipmaz-es~~
172 bim-prodia2-phec-es
173 bim-35thima2-phec-es
174 gua-edia3-4pec-es
175 gua-a23thima2-ppec-es
40 176 gua-pipeme2-phec-es
177 gua-dibema2-phaz-es
178 2py-bam2-3bec-es
179 bhs-bam2-3bec-mals
180 mam2py-apma2-7cmc-es
45 181 bhs-bam2-pmophec-es
182 gua-bam2-7cmc-es
183 gua-buta-phec-es

0000 11 00

- 184 bim-pyma2-cmc-es
185 2py-pipa2-thec-ms
186 bhs-dibema2-dmaphec-es
187 bim-a24thima2-ppec-es
5 188 am2py-bam2-7cmc-es
189 bim-but-a-7cmc-es
190 im -pipa2-phec-es
191 gua-dibema2-4pec-gs
192 2py-but-a-thec-es
10 193 2py-pipa2-7cmc-es
194 2py-apma2-phec-es
195 bim-pipa2-phec-gs
196 bim-me25thima2-phec-es
197 2py-pyma2-3bec-es
15 198 gua-bam2-pmophec-es
199 gua-35thima2-4pec-es
200 2py-pipeme2-thec-es
201 bhs-35thima2-phaz-es
202 bhs-edia3-phaz-es
20 203 2py-apma2-thec-pms
204 im -apma2-phaz-es
205 bim-chex2-phec-es
206 bhs-35thima2-4pec-es
207 gua-a23thima2-phaz-es
25 208 2py-me25thima2-phaz-es
209 2py-a23thima2-pmophec-es
210 bhs-chex2-3bec-es
211 2py-dibema2-3ipec-es
212 2py-bam2-phec-es
30 213 bhs-dibema2-phec-es
214 bim-a24thima2-thec-es
215 bim-pipa2-thec-es
216 bhs-but-a-phaz-es
217 bhs-mepipe2-phaz-es
35 218 gua-but-a-4pec-es
219 am2py-a23thima2-phaz-es
220 gua-bam2-thec-es
221 gua-pdagk-4pec-es
222 bim-pdagk-phec-es
40 223 2py-35thima2-phec-es
224 gua-35thima2-7cmc-es
225 gua-bam2-3bec-es
226 bhs-bam2-3bec-es
227 gua-a23thima2-7cmc-es
45 228 bhs-aepi2-thec-es
229 clim-pipa2-7cmc-es
230 2py-a23thima2-3bec-es



231 bim-a23thima2-3bzlaz-es
232 bhs-pipa2-3bec-es
233 bim-pipa2-mmphhec-es
234 clim-dibema2-phhec-es
5 235 bhs-aepi2-3bec-es
236 2py-apma2-4pec-es
237 dhim-a23thima2-7cmc-es
238 bim-pipa2-pclphec-es
239 gua-mepipe2-7cmc-es
10 240 gua-35thima2-3ipec-es
241 bhs-chex2-thee-es
242 bim-inda2-7cmc-es
243 bhs-pipa2-phaz-es
244 imhs-pipa2-thee-es
15 245 gua-apma2-4phaz-es
246 gua-me25thima2-4pec-es
247 gua-35thima2-phhec-es
248 bim-pipa2-phaz-es
249 2py-a24thima2-4phaz-es
20 250 2py-me42thiaz2-3bec-es
251 imhs-apma2-phhec-es
252 bhs-pipeme2-thee-es
253 dhim-a24thima2-phhec-es
254 2py-a23thima2-7cmc-es
25 255 2py-pipa2-pymaz-es
256 2py-me35thima2-3bec-es
257 bim-apma2-7cmc-as
258 bhs-35thima2-amaz-es
259 mam2py-dibema2-thee-es
30 260 dimethpym-apma2-4pec-es
261 bhs-bam2-4bec-es
262 2py-a23thima2-cpec-es
263 mam2py-35thima2-phhec-es
264 am2py-apma2-phhec-es
35 265 gua-a23thima2-4pec-es
266 bim-a24thima2-phhec-es
267 2py-pipa2-thee-es
268 2py-dibema2-thee-es
269 pippy-pipa2-4pec-es
40 270 bim-dibema2-7cmc-es
271 bim-dibema2-phhec-es
272 gua-pdagk-7cmc-es
273 bhs-35thima2-thee-es
274 bhs-a23thima2-mmphhec-es
45 275 bhs-a23thima2-thee-es
276 bim-me25thima2-7cmc-es
277 2py-a24thima2-phhec-es

P. 03. 11. 00

- 278 gua-bam2-3c-es
279 amim-dibema2-7cmc-es
280 2py-a23thima2-4pec-es
281 thpym-dibema2-thec-es
5 282 2py-pipa2-phec-es
283 bhs-a24thima2-pymaz-es
284 gua-dibema2-amaz-es
285 dhim-bam2-3bec-es
286 gua-bam2-7cmc-ms
10 287 bhs-edia3-thec-es
288 bim-a24thima2-phec-mals
289 bim-a24thima2-mophaz-es
290 gua-dibema2-phec-es
291 bhs-pipa2-4pec-es
15 292 bhs-apma2-pipmaz-es
293 gua-dibema2-pipmaz-es
294 gua-aepi2-4pec-es
295 gua-pipa2-4pec-es
296 bim-mea2-7cmc-es
20 297 gua-pipa2-pmophec-es
298 imhs-bam2-7cmc-es
299 gua-a24thima2-7cmc-f2es
300 thpym-a23thima2-3bec-es
301 bim-mepipe2-7cmc-es
25 302 thpym-pipa2-phaz-es
303 bim-aaf-7cmc-es
304 bim-edia3-phec-es
305 2py-a24thima2-thec-es
306 bim-pipa2-phaz-es
30 307 dimethpym-bam2-phec-es
308 bim-a24thima2-phaz-es
309 bhs-bam2-phaz-pms
310 2py-35thima2-3bec-es
311 2py-35thima2-mophaz-es
35 312 gua-apma2-phaz-es
313 bim-apma2-phaz-es
314 gua-35thima2-7cmc-nes
315 bhs-pipa2-phec-es
316 bhs-mepipe2-3bec-es
40 317 gua-pipa2-phaz-es
318 2py-a23thima2-phec-es
319 2py-pipa2-4pec-es
320 gua-apma2-mmphec-es
321 2py-apma2-7cmc-es
45 322 bhs-a24thima2-phec-es
323 bhs-a23thima2-4pec-es
324 bim-35thima2-phaz-es



- 325 bim-pipeme2-7cmc-es
326 bhs-42thiaz2-3bec-es
327 pippy-a23thima2-phec-es
328 2py-aof-thec-es
5 329 2py-pdagk-phaz-es
330 gua-aepi2-7cmc-es
331 dimethpym-pipa2-3bec-es
332 gua-35thima2-amec-es
333 bhs-inda2-phaz-es
10 334 2py-pipeme2-3bec-es
335 gua-apma2-4pec-nes
336 gua-edia2-4pec-es
337 gua-a24thima2-phec-es
338 gua-apma2-3bec-es
15 339 gua-aaf-phec-es
340 gua-apma2-thec-es
341 bim-apma2-pymaz-es
342 bim-a24thima2-phaz-es
343 2py-a24thima2-amec-es
20 344 bim-pdagk-7cmc-es
345 bim-pipa2-3bz1az-es
346 2py-mea2-phaz-es
347 amim-bam2-phaz-es
348 2py-pipa2-3bec-es
25 349 dhim-apma2-phaz-es
350 2py-35thima2-4pec-es
351 bhs-aof-3bec-es
352 2py-dibema2-phaz-nes
353 gua-a24thima2-3bec-es
30 354 bhs-dibema2-pymaz-es
355 bim-a24thima2-4bec-es
356 bhs-bam2-4pec-es
357 bim-35thima2-thec-es
358 gua-penta-phec-es
35 359 bim-buta-4pec-es
360 bhs-apma2-amaz-es
361 dimethpym-a24thima2-3bec-es
362 gua-a23thima2-7cmc-mals
363 gua-dibema2-3bz1az-es
40 364 2py-edia2-3bec-es
365 2py-aaf-thec-es
366 gua-a24thima2-7cmc-es
367 2py-dibema2-mmphec-es
368 bhs-apma2-3bec-es
45 369 bim-dibema2-ppec-es
370 gua-35thima2-phaz-es
371 2py-me42thiaz2-thec-es

NOV 1960

- 372 bim-35thima2-dbc-es
- 373 bhs-prodia2-3bec-es
- 374 gua-35thima2-mmphec-es
- 375 bhs-hexa-3bec-es
- 5 376 bhs-penta-phaz-es
- 377 dhim-pipa2-phec-es
- 378 gua-bam2-phec-es
- 379 2py-apma2-phaz-mals
- 380 bim-apma2-dbc-es
- 10 381 gua-inda2-phec-es
- 382 2py-bam2-thec-es
- 383 gua-pipa2-4bec-es
- 384 am2py-35thima2-4pec-es
- 385 bim-a24thima2-mpphec-es
- 15 386 2py-35thima2-4bec-es
- 387 bhs-pipa2-7cmc-es
- 388 amim-pipa2-4pec-es
- 389 bhs-apma2-4pec-es
- 390 gua-a23thima2-phec-pms
- 20 391 bim-35thima2-4pec-es
- 392 bhs-a24thima2-thec-es
- 393 thpym-a24thima2-phaz-es
- 394 bim-mea2-phec-es
- 395 bim-a23thima2-thec-es
- 25 396 pippy-apma2-thec-es
- 397 2py-35thima2-ppec-es
- 398 im -a23thima2-7cmc-es
- 399 gua-mea2-4pec-es
- 400 gua-edia2-7cmc-es
- 30 401 mam2py-pipa2-phaz-es
- 402 bhs-apma2-3bec-f2es
- 403 bim-aepi2-phec-es
- 404 2py-aepi2-phaz-es
- 405 2py-35thima2-thec-mals
- 35 406 2py-bam2-phaz-es
- 407 am2py-pipa2-thec-es
- 408 bhs-bam2-ppec-es
- 409 2py-dibema2-thec-ps
- 410 gua-pipa2-7cmc-es
- 40 411 gua-bam2-4pec-as
- 412 bhs-apma2-thec-es
- 413 clim-35thima2-phaz-es
- 414 2py-bam2-amaz-es
- 415 bhs-pipa2-phaz-ps
- 45 416 gua-bam2-phaz-es
- 417 bhs-apma2-mmophec-es
- 418 gua-a24thima2-thec-es

H 0 3 1 1 0 0

- 419 gua-chex2-7cmc-es
420 2py-penta-thec-es
421 2py-edia2-phaz-es
422 gua-pipa2-phec-es
5 423 bim-chex2-4pec-es
424 gua-dibema2-mmophec-es
425 2py-35thima2-phaz-es
426 bim-dibema2-mophaz-es
427 bim-me42thiaz2-4pec-es
10 428 2py-pyma2-phaz-es
429 bhs-a24thima2-3bec-es
430 2py-penta-phaz-es
431 bim-dibema2-pmophec-es
432 gua-pipa2-4pec-pms
15 433 bim-a23thima2-mmophec-es
434 2py-dibema2-phec-es
435 gua-a24thima2-pipmaz-es
436 bim-apma2-phec-es
437 bhs-pipa2-mpphec-es
20 438 gua-a23thima2-3bec-es
439 bim-a23thima2-amaz-es
440 bhs-dibema2-4pec-es
441 imhs-35thima2-4pec-es
442 imhs-a23thima2-phaz-es
25 443 bim-bam2-phec-nes
444 bhs-dibema2-3bec-es
445 bhs-a24thima2-phaz-es
446 gua-apma2-7cmc-ps
447 amim-apma2-thec-es
30 448 bim-edia3-7cmc-es
449 gua-bam2-cpec-es
450 gua-inda2-4pec-es
451 gua-edia3-phec-es
452 2py-pipa2-dbc-es
35 453 2py-a24thima2-mmophec-es
454 bim-pipa2-pipmaz-es
455 2py-a23thima2-dmaphec-es
456 bim-a23thima2-3bec-es
457 2py-pdagk-3bec-es
40 458 bim-dibema2-3bec-es
459 bim-apma2-thec-es
460 2py-bam2-4pec-es
461 bhs-me35thima2-3bec-es
462 gua-35thima2-3bec-es
45 463 pippy-35thima2-3bec-es
464 2py-bam2-3bec-gs
465 2py-bam2-3bz1az-es

- 466 bhs-pipe2-phaz-es
- 467 bim-mepipe2-4pec-es
- 468 bhs-dibema2-thec-as
- 469 2py-apma2-thec-es
- 5 470 bim-35thima2-3bec-es
- 471 bhs-me35thima2-phaz-es
- 472 bim-prodia2-4pec-es
- 473 bhs-mea2-phaz-es
- 474 gua-a24thima2-mmophec-es
- 10 475 gua-pipeme2-4pec-es
- 476 bim-a23thima2-phaz-es
- 477 gua-prodia2-phec-es
- 478 gua-dibema2-pclphec-es
- 479 bhs-aaf-phaz-es
- 15 480 2py-chex2-phaz-es
- 481 bim-35thima2-dmaphec-es
- 482 imhs-dibema2-3bec-es
- 483 2py-bam2-thec-es
- 484 bhs-35thima2-phec-es
- 20 485 bim-a23thima2-7cmc-es
- 486 bhs-apma2-phec-es
- 487 bim-apma2-pmophec-es
- 488 bim-dibema2-7cmc-pms
- 489 gua-35thima2-thec-es
- 25 490 bhs-pipa2-4phaz-es
- 491 2py-dibema2-phaz-es
- 492 bim-apma2-dmaphec-es
- 493 bim-edia2-phec-es
- 494 2py-dibema2-3bec-es
- 30 495 bhs-35thima2-mmophec-es
- 496 gua-apma2-phec-es
- 497 bim-bam2-amec-es
- 498 gua-apma2-amec-es
- 499 bhs-35thima2-7cmc-es
- 35 500 bhs-me25thima2-thec-es
- 501 bhs-dibema2-7cmc-es
- 502 gua-hexa-4pec-es
- 503 bim-bam2-3bec-es
- 504 bhs-pipa2-3ipec-es
- 40 505 2py-apma2-4bec-es
- 506 dimethpym-35thima2-7cmc-es
- 507 bhs-bam2-phec-es
- 508 bhs-dibema2-3bec-ms
- 509 bhs-35thima2-3bz1az-es
- 45 510 gua-penta-7cmc-es
- 511 bhs-a23thima2-thec-es
- 512 clim-a23thima2-4pec-es

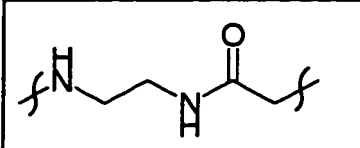
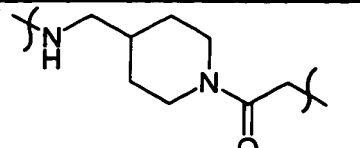
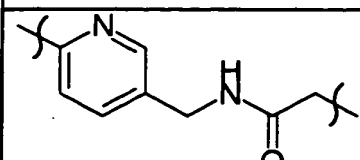
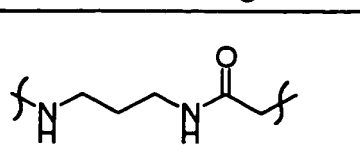
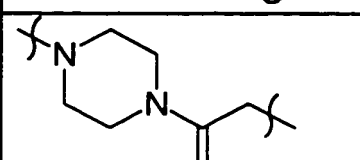
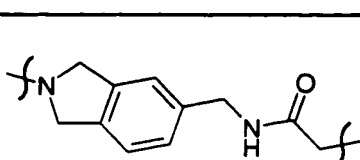
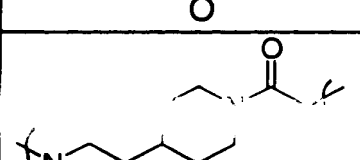
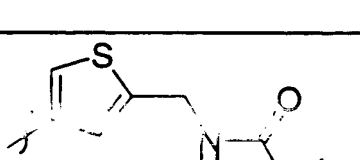
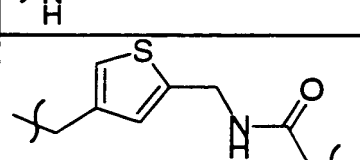
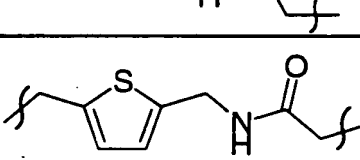
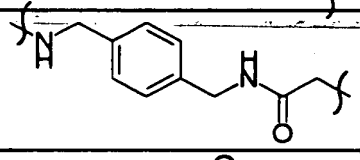
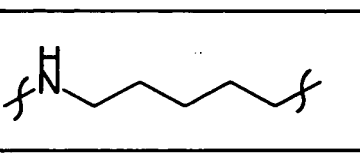
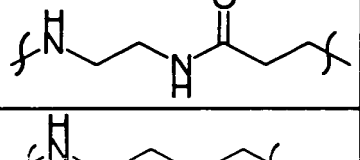
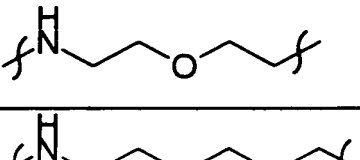
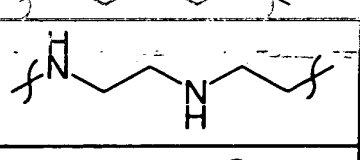
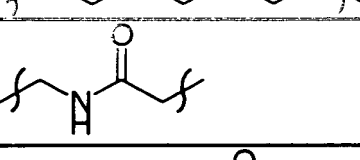
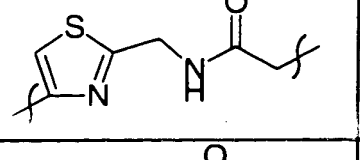
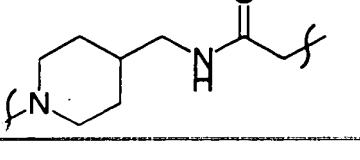
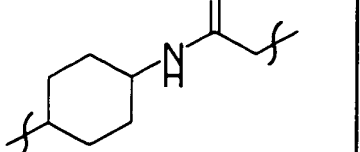
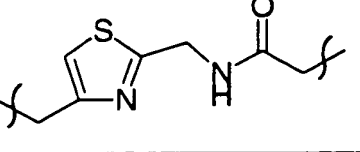
H 0 3 1 1 0 0

- 513 bhs-me42thiaz2-3bec-es
514 bhs-35thima2-phaz-es
515 bhs-a24thima2-4pec-es
516 bhs-a23thima2-phaz-es
5 517 bhs-bam2-thec-es
518 2py-35thima2-mpphec-es
519 bhs-dibema2-dbc-es
520 2py-35thima2-3bec-pms
521 2py-a24thima2-phaz-es
10 522 gua-aaf-7cmc-es
523 gua-me42thiaz2-phec-es
524 bim-a23thima2-pipmaz-es
525 bim-a24thima2-7cmc-es
526 im -bam2-3bec-es
15 527 bhs-a24thima2-cpec-es
528 bim-bam2-phaz-es
529 2py-apma2-mophaz-es
530 bim-pipa2-7cmc-es
531 gua-a23thima2-mpphec-es
20 532 2py-a23thima2-3bec-as
533 gua-pyma2-4pec-es
534 2py-pipa2-phaz-es
535 2py-edia3-3bec-es
536 mam2py-a23thima2-3bec-es
25 537 2py-a24thima2-3ipec-es
538 2py-aof-phaz-es
539 gua-hexa-7cmc-es
540 bhs-a23thima2-3bec-ps
541 bim-a24thima2-4pec-pms
30 542 bim-aaf-4pec-es
543 bhs-pipa2-thec-es
544 pippy-dibema2-7cmc-es
545 gua-pipa2-thec-es
546 bhs-bam2-7cmc-es
35 547 gua-bam2-4pec-es
548 bim-aepi2-4pec-es
549 2py-prodia2-phaz-es
550 2py-a23thima2-phaz-es
551 bim-35thima2-4pec-ms
40 552 bim-dibema2-4pec-mals
553 bhs-a24thima2-thec-ms
554 bim-42thiaz2-phec-es
555 2py-a24thima2-phaz-ps
556 bim-aof-phec-es
45 557 2py-a23thima2-pymaz-es
558 gua-a23thima2-mophaz-es
559 thpym-apma2-7cmc-es

560 bim-bam2-pec-es
 561 pippy-bam2-phaz-es
 562 bim-dibema2-4pec-es

In der vorstehenden Liste werden die folgenden Abkürzungen für
 5 die Bausteine A, E, G und L verwendet.

10	A =	Abkürzung	A =	Abkürzung
		2py		thpym
15		dhim		bhs
20		bim		gua
25		imhs		amim
30		dimethpym		clim
35		mam2py		im
40		am2py		pippy
45				

E =	Abkürzung	E =	Abkürzung
	edia2		mepipe2
	pyma2		prodia2
	pipa2		inda2
	33pi2		35thima2
	me35thima2		me25thima2
	dibema2		penta
	edia3		aof
	buta		hexa
	aaf		mea2
	42thiaz2		pipeme2
	chex2		me42thiaz2



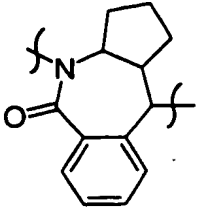
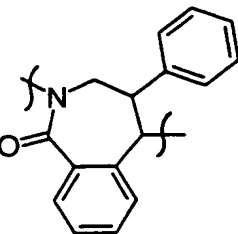
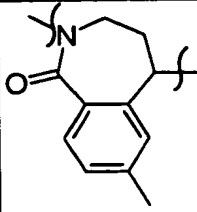
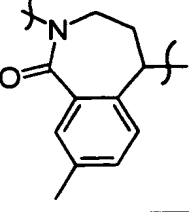
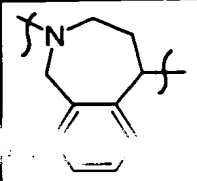
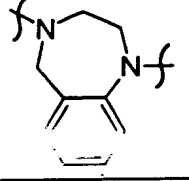
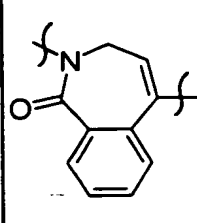
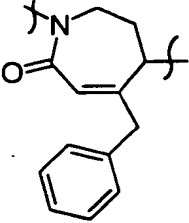
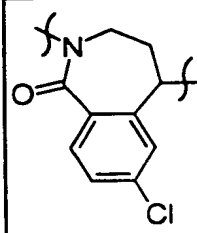
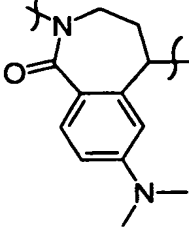
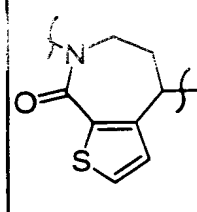
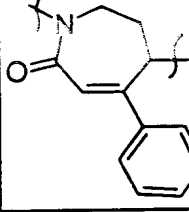
63

E =	Abkürzung	E =	Abkürzung
5	bam2		a23thima2
10	apma2		a24thima2
	pdagk		

Die Bindung von Strukturelement G zu Strukturelement L soll in
 15 Verbindung mit L = as als Doppelbindung verstanden werden.

G =	Abkürzung	G =	Abkürzung
20	4phaz		phaz
25	3bzlaz		pymaz
30	mopnaz		3ipez
35	pipmaz		phhec
40			

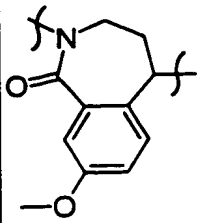
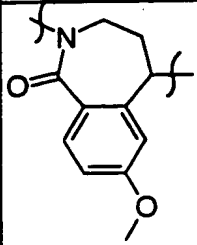
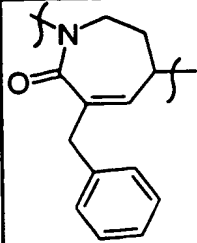
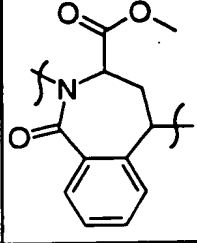
45

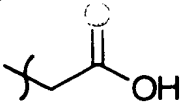
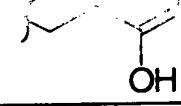
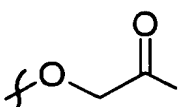
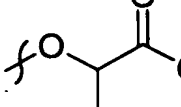
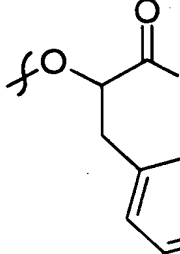
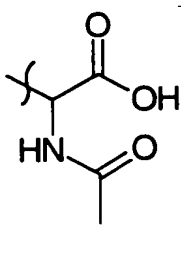
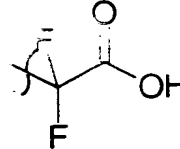
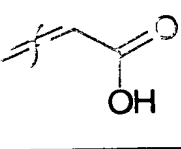
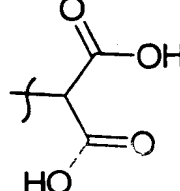
G =	Abkürzung	G =	Abkürzung
<p>5</p> 	cpec		ppec
<p>10</p> 	mpphec		mmphec
<p>15</p> 	amec		amaz
<p>20</p> 	dbc		4bec
<p>25</p> 	pclphec		dmaphec
<p>30</p> 	thec		4pec

40

45

65

G =	Abkürzung	G =	Abkürzung
	mmophec		pmophec
	3bec		7cmc

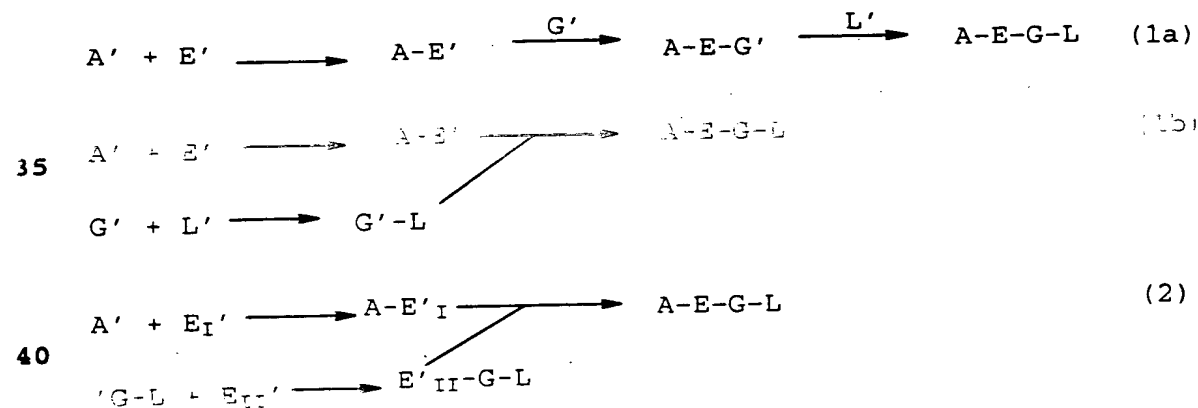
L =	Abkürzung	L =	Abkürzung
	es		ps
	gs		ms
	pms		nes
	f2es		as
	mals		

45

Die Verbindung der Formel I und die zu ihrer Herstellung verwendeten Ausgangsstoffe lassen sich generell nach dem Fachmann bekannten Methoden der organischen Chemie herstellen, wie es in Standardwerken wie z.B. Houben-Weyl (Hrsg.), "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Taylor (Hrsg.), "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Wiley & Sons, New York, oder March "Advanced Organic Chemistry", 4th Edition, Wiley & Sons, beschrieben ist. Weitere Herstellungsmethoden spezieller funktioneller Gruppen sind auch in R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Weinheim 1989 beschrieben, insbesondere die Herstellung von Alkenen, Alkinen, Halogeniden, Aminen, Ethern, Alkoholen, Phenolen, Aldehyden, Ketonen, Nitrilen, Carbonsäuren, Estern, Amiden und Säurechloriden.

- 15 Generell sind Synthesen der Verbindungen der Formel I auf verschiedenste Weise möglich (Schema 1). Die Verknüpfung der entsprechend aktivierten oder gegenüber den Strukturelementen A, E, G oder L modifizierten Einzelbausteine A', E', G' oder L' kann in beliebiger Reihenfolge erfolgen (Gleichungen 1a+b). Auch ist
- 20 die Verknüpfung von Teilbausteinen entsprechend Gleichung 2 möglich, so daß der Aufbau der Moleküle auch zwischen Teilen eines Strukturelements erfolgen kann, beispielsweise zwischen E_I und E_{II}. Das Symbol " ' " steht bei einem Baustein oder Teilbaustein für einen aktivierten Baustein oder Teilbaustein oder für ein
- 25 Strukturelement, das aufgebaut wird, bzw. einen Baustein der Teilstrukturelemente enthält die beim Aufbau der Verbindungen der Formel I wieder abgespalten werden, wie beispielsweise Abgangsgruppen.

30 Schema 1



- Bei diesen Reaktionen ist zu berücksichtigen, daß eventuell vorhandene Schutzgruppen in den Teilbausteinen nötig sein können, die vorher in das Molekül eingeführt und nach den kritischen Schritten abgespalten werden müssen. Eine Übersicht der Schutz-

gruppen, ihrer Einführung, Stabilität und Abspaltung ist in Th. Greenes "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley & Sons, New York 1991 gegeben. Die Aktivierung der Bausteine im Sinne der gewünschten Reaktion ist in der Regel durch eine Reihe von 5 Reagenzien möglich.

Sofern nicht anders angegeben sind sämtliche Ausgangsmaterialien und Reagenzien käuflich, oder lassen sich aus käuflich erhältlichen Vorprodukten nach gängigen oder speziellen literaturbe- 10 kannten Methoden (Beilstein) herstellen.

Als Lösungsmittel können alle gängigen inerten Lösungsmittel verwendet werden wie z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Petrolether, Toluol, Benzol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasser- 15 stoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Methyl-Propylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan; Glycolether wie Ethylenglycolmonomethylether oder 20 -monoethylether, Ethylenglycoldimethylether; Ketone wie Aceton, Butanon; Amide wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Sulfolan; Pyridin, N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon; Nitrile wie Acetonitril 25 oder Propionitril; Wasser, Gemische der genannten Lösungsmittel oder bedingte Mischungen wie fluororganische Phasen in Verbindung mit oben genannten Lösungsmitteln.

Die Synthese von Verbindungen der Formel I kann entweder nach 30 "klassischer" Methode in Lösung oder an einem polymeren Träger durchgeführt werden, wobei jeweils Reaktionsbedingungen verwendet werden, wie sie für die jeweiligen Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann auch von an sich bekannten, hier nicht erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden.

35 Synthesen der Bausteine G' sind z. B. in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Band 50, "Bicyclic Diazepines" oder Band 43, "Azepines", Wiley & Sons, New York 1991 zu finden. Um die Breite der möglichen Anwendung zu demonstrieren, sind 40 im folgenden exemplarisch Literatursynthesen verschiedener substituierter, aromatischer und heteroaromatischer Azepinone und Diazepinone aufgelistet:

J. Med. Chem. 39 (1996) 3539; Chem. Pharm. Bull 35 (1987) 3182; J. Heterocycl. Chem. 8 (1971) 231; J. Org. Chem. 29 (1964) 1998; 45 J. Org. Chem. 30 (1965) 2100; Synth. Comm. 23 (1993) 895; Heterocycles 42 (1996) 83; J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980, 435; Aust. J. Chem. 43 (1990) 355; Chem. Ber. 87 (1954) 1811; Farmaco Ed.

Sci. 30 (1975) 7; J. Heterocycl. Chem. 16 (1979) 213; Tetra-
hedron Lett. 32 (1991) 2469; Chem. Het. Compd. 26 (1990) 956;
Arch. Pharm. 324 (1991) 141; Tetrahedron Lett. 1973, 1193; J. Am.
Chem. Soc. 96 (1974) 4719; J. Org. Chem. 50 (1985) 1426; Liebigs
5 Ann. 1985, 1099; J. Org. Chem. 64 (1999) 4411; Tetrahedron Lett.
29 (1988) 1071; Tetrahedron Lett. 1965, 1071; Tetrahedron 22
(1966) 1201

In Schema 2 ist die Anwendung solcher Fragmente für den Fall der
10 Benzodiazepinone gezeigt. Diese lassen sich beispielsweise mit
Bromessigsäureestern zweifach alkylieren (J. Org. Chem. 1949, 14,
1099,; J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 1010), wobei orthogonal spalt-
bare Diester wie in **ST-7** zugänglich sind. Diese lassen sich beid-
seitig spalten und mit Fragmenten A-E₁' umsetzen, wie hier für
15 ein Beispiel gezeigt ist. Nach der Abspaltung eventueller Schutz-
gruppen werden Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel I
(hier: **ST-9**) erhalten. Mit **ST-7** wird demonstriert, wie der Einbau
des Elements 3 in beiden Orientierungen erfolgen kann, indem
wahlweise beide Carbonsäuren für die Verlängerung eingesetzt
20 werden. In Schema 2 wird auch demonstriert, wie nach Einführung
einer Schutzgruppe SG₁ die selektive Alkylierung des Amidstick-
stoffs zu Verbindungen des Typs **ST-7a** gelingt, was nach Ab-
spaltung der Schutzgruppe SG₁ die Möglichkeit eröffnet, mit
geeigneten Fragmenten R⁴-X_{1g} (unter anderen Halogenide, Alkoxy-
25 sulfonsäureester, Carbonsäuren in aktivierter Form, Sulfonsäure-
chloride, Isocyanate, Chlorameisensäureester, wobei X_{1g} = Abgangs-
gruppe) die Verbindungen der Formel I aufzubauen (**ST-8**).

30

35

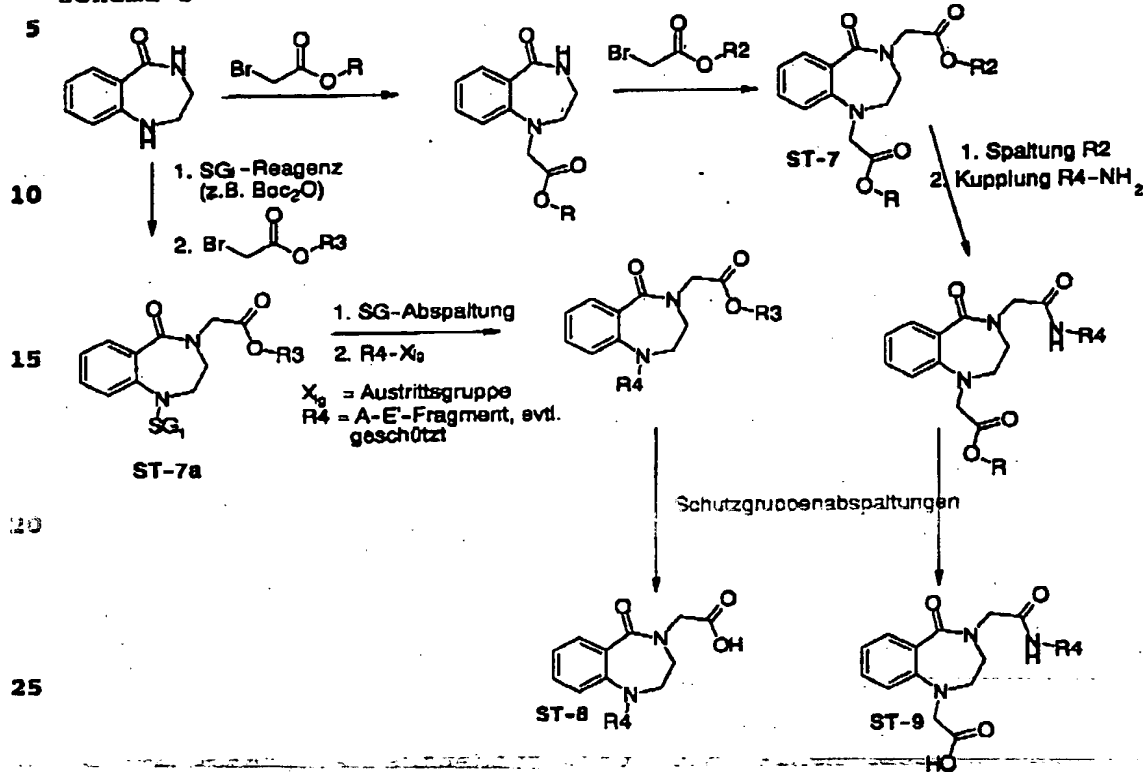
40

45

68

Chlorameisensäureester, wobei X_{1g} = Abgangsgruppe) die Verbindungen der Formel I aufzubauen (ST-8).

Schema 2



- Die Verknüpfung der Bausteine G mit den benachbarten Fragmenten kann beispielsweise auch durch Wittig-/Horner-Reaktionen (ausgehend von Ketonen) erfolgen. Dadurch werden Strukturen des Typs
- 5 $W_G = I_{WG}^2$ bis I_{WG}^4 zugänglich (Schema 3, **ST-10a-c**). Eine Synthese von Ethern wird nach Reduktion des Ketons, beispielsweise mit $NaBH_4$ (H. O. House, "Modern synthetic Reactions", Benjamin, NY 1972, S. 42) und Alkylierung des Alkohols mit geeigneten Elektrophilen ermöglicht (**ST-11**). Die Durchführung der reduktiven
- 10 Aminierung des Ketons, beispielsweise mit $NaBH_3(CN)$ oder $NaBH(OAc)_3$ (J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 1039) führt zu Aminen (**ST-12**).

15

20

25

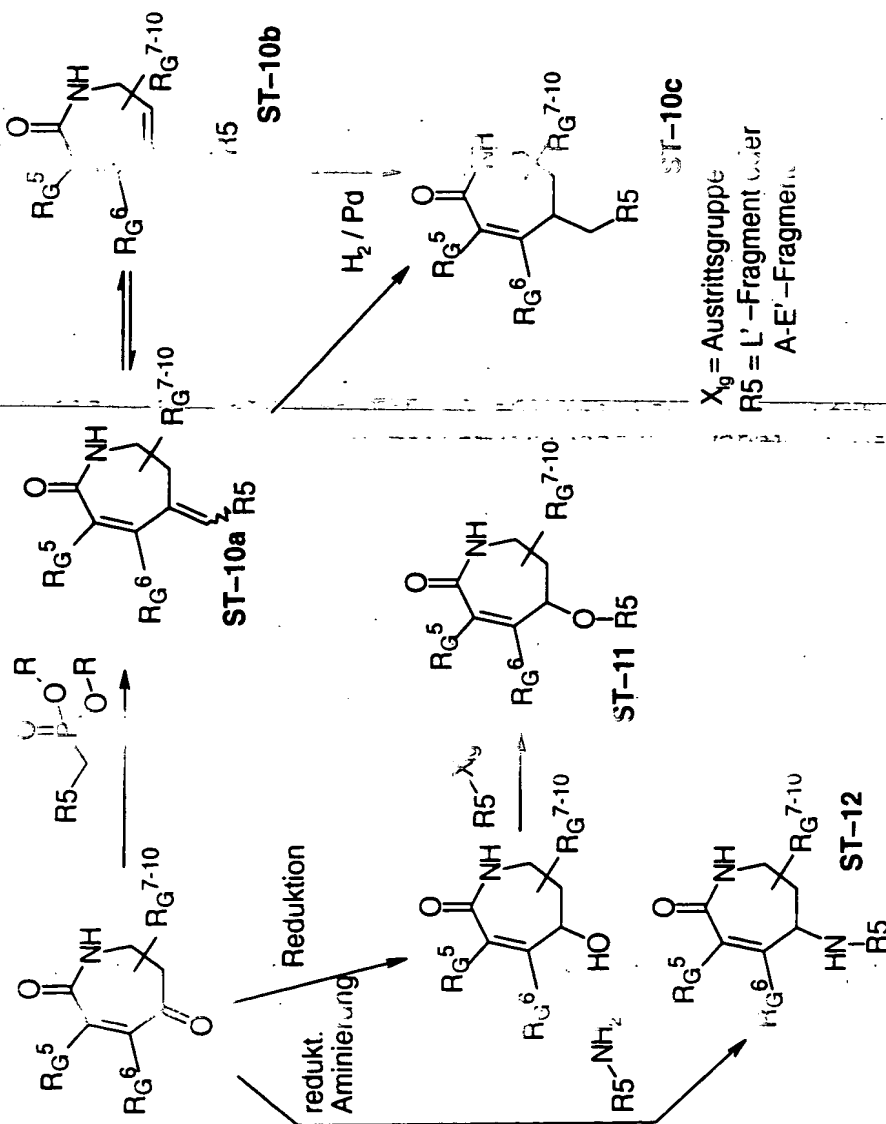
30

35

40

45

Schema 3



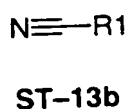
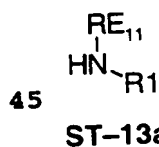
- Die Synthese der benötigten Bausteine oder Fragmente L' oder E' erfolgt nach den schon erwähnten generellen Methoden der organischen Chemie. Die Synthese einiger dieser Bausteine ist exemplarisch im experimentellen Teil beschrieben. Für den Fall, daß die Fragmente Q_E bzw. X_E für einen Hetaryl-Rest stehen, sind die verwendeten Bausteine entweder käuflich oder nach dem Fachmann bekannten Methoden zugänglich. Eine Vielzahl Herstellungsmethoden sind in Houben-Weyls "Methoden der organischen Chemie" ausführlich beschrieben (Bd. E6: Furane, Thiophene, Pyrrole, Indole, Benzothiophene, -furane, -pyrrole; Bd. E7: Chinoline, Pyridine, Bd. E8: Isoxazole, Oxazole, Thiazole, Pyrazole, Imidazole und deren benzoannelierte Vertreter, sowie Oxadiazole, Thiadiazole und Triazole; Bd. E9: Pyridazine, Pyrimidine, Triazine, Azepine und deren benzoannelierte Vertreter sowie Purine).

- Die Synthese der Bausteine und Fragmente A' bzw. die Verknüpfung derselben mit den Elementen R-E' (wobei R wahlweise für einen Teil oder den ganzen Rest des Moleküls entsprechend der allgemeinen Formel I steht) erfordert z. Teil die Durchführung nicht allgemein bekannter jedoch literaturbeschriebener Methoden, die daher hier Erwähnung finden sollen. Einige Methoden finden beispielsweise auch in der Patentanmeldung WO 9708145 Erwähnung. Dabei kann auch von an sich bekannten, hier nicht erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden.

- Für die Synthese und Verknüpfung der Fragmente A' an die Fragmente E' oder E_I' lassen sich Fragmente oder Teilfragmente E' bzw. E_I', E'-G' bzw. E_I'-G' oder E'-G-L bzw. E_I'-G-L der allgemeinen Struktur **ST-13a-b** verwenden (Schema 4). Das Nitril in **ST-13b** dient dabei z. B. als Vorläufer für Amine, Imine, Amidine, Amide, Carbonsäuren oder N-haltige Heterozyklen. Bevorzugt wird das Nitril in der Synthese als Amin-, Amidin- oder Heterozyklen-vorläufer eingesetzt. Aus den Aminen (**ST-13a** und Produkte der Nitrilreduktion aus **ST-13b**) lassen sich z. B. Aminoheteroaromaten, speziell Aminopyridine; Aminopyrimidine; Aminoazatetrahydrochinoline; Aminoimidazole, -benzimidazole sowie -azabenzimidazole; Harnstoffe; Thioharnstoffe oder Guanidine herstellen.

40

Schema 4

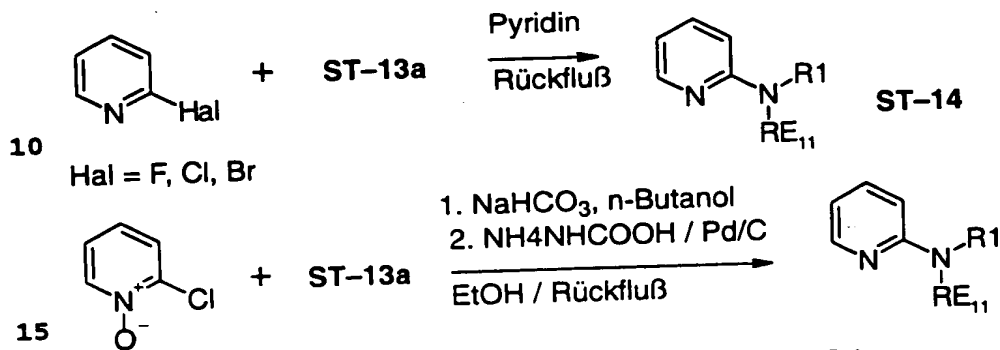


R₁ = Fragment oder Teilfragment E', E'-G', oder E'-G-L

73

Beispiele für die Umsetzung der Amine, **ST-13a**, zeigt Schema 5
(Blakemoore et al. *Eur. J. Med. Chem.* 1987 (22) 2, 91-100, Misra
et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994 4 (18), 2165-2170).

5 Schema 5



R1 = Fragment oder Teilfragment E', E'-G', oder E'-G-L

Verschiedene ~~Phenyl~~ und Anilinderivate lassen sich nach den
in Schema 6 beispielhaft an den Umsetzungen von **ST-13a** gezeigten
20 Methoden herstellen (*Synlett* 1990, 745, *J. Org. Chem.* 1992, 57,
2497, *Bioorg. Med. Chem.* 1996, 6, 1185-1208; *Bioorg. Med. Chem.*
1998, 1185, oder *Synth. Comm.* 1998, 28, 741-746, *Tetrahedron*
Lett. 1999, 40, 1103-1106, Anmeldungen US 3202660, WO 9708145)

25

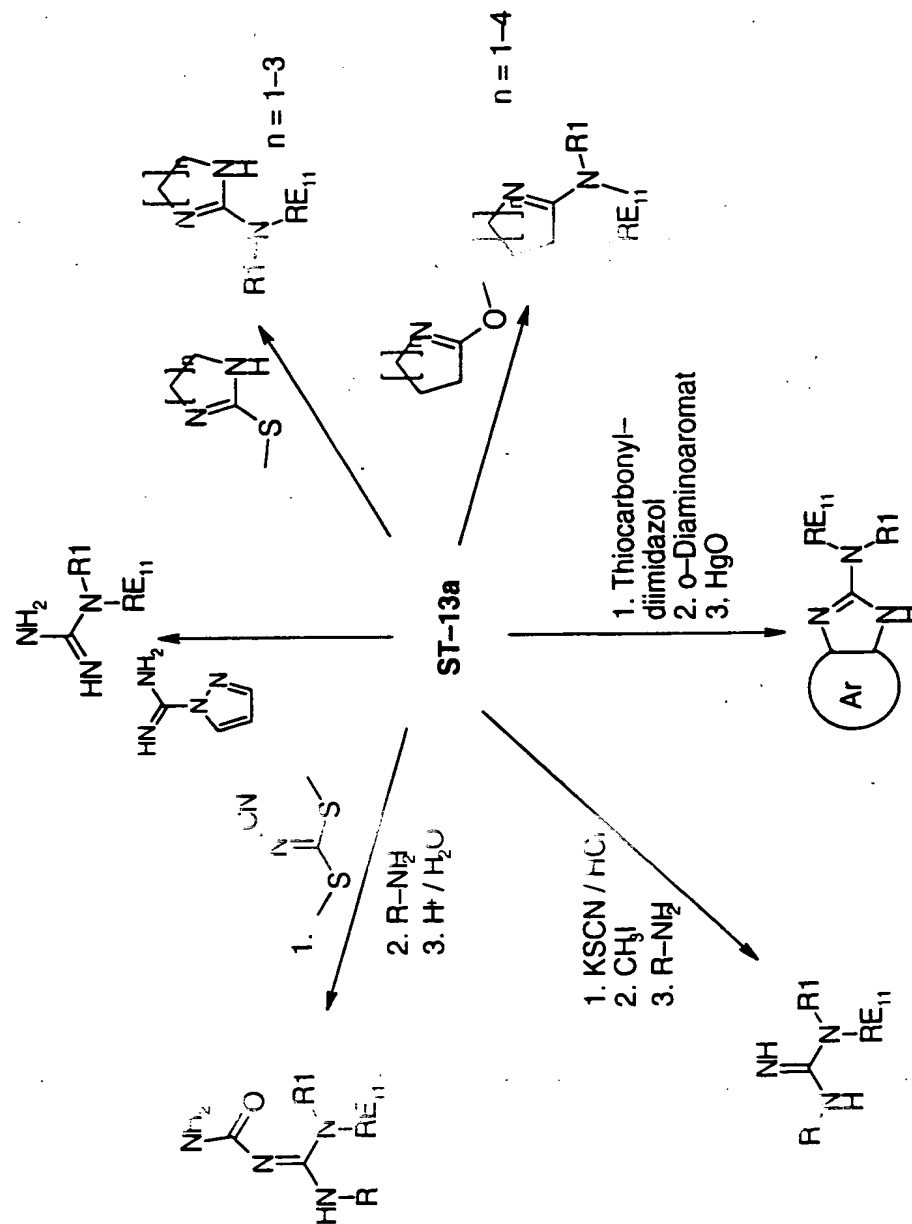
30

35

40

45

Schema 6

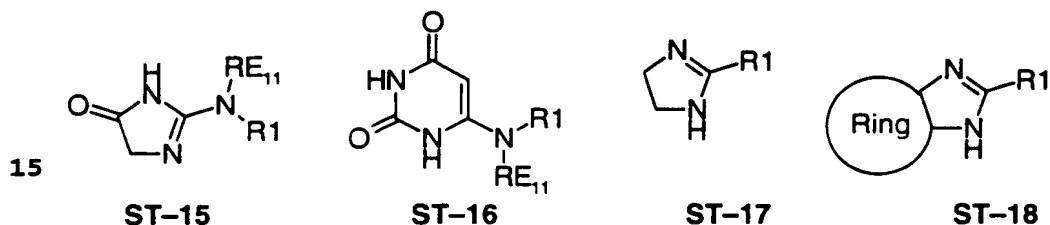


$\text{H}1$ = Fragment oder Teilfragment E'-G', oder E'-G-L



Die folgende Gruppierungen und Teilfragmente A' oder A'-R1 lassen sich z. B. nach literaturbekannten Methoden herstellen: **ST-15** (Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 1991, 63, 283-293), **ST-16** (Heterocycles 1998, 15 N'-1, Spec. Issue, 341-344; WO 9736859), **ST-17** (Synthesis 1981, 963-965, Synth. Comm. 1997, 27 (15), 2701-2707), **ST-18** (J. Org. Chem. 1991, 56 (6), 2260-2262) (Schema 7).

10 Schema 7



Ring-Fragment oder Teilfragment E E'-GL oder E'-G-L

20 Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung des Strukturelements der Formel I_{GL}



25 zur Herstellung von Verbindungen, die an Integrinrezeptoren binden.

Weiterhin betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend das Strukturelement der Formel I_{GL}.

30 Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittelzubereitungen, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen mindestens eine Verbindung der Formel I.

35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intra-peritoneal) verabreicht werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen durch direkten Kontakt mit dem betroffenen Gewebe eingebracht werden.

40 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht
45 bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

- 15 Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten. Die Verbindungen der Formel I können zur Behandlung von humanen und tierischen Krankheiten verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I binden an Integrinrezeptoren. Sie eignen sich deshalb vorzugsweise als Integrin-Rezeptorliganden und zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten in denen ein Integrinrezeptor involviert ist, insbesondere zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden fehlreguliert, also überhöht oder erniedrigt ist.

Unter Integrinrezeptorliganden werden Agonisten und Antagonisten verstanden.

- 30 Unter einer überhöhten oder erniedrigten Wechselwirkung wird sowohl eine überhöhte oder erniedrigte Expression des natürlichen Liganden oder und/oder des Integrinrezeptors und damit eine überhöhte oder erniedrigte Menge an natürlichen Liganden oder und/oder Integrinrezeptor oder eine erhöhte oder erniedrigte Affinität des natürlichen Liganden an den Integrinrezeptor verstanden.

- Die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden ist dann gegenüber dem Normalzustand fehlreguliert, also überhöht oder erniedrigt, wenn diese Fehlregulierung nicht dem physiologischen Zustand entspricht. Eine erhöhte oder erniedrigte Wechselwirkung kann zu pathophysiologischen Situationen führen.

- Die Höhe der Fehlregulierung die zu einer pathophysiologischen Situation führt ist vom individuellen Organismus und vom Ort und der Art der Erkrankung abhängig.

Bevorzugte Integrinrezeptoren, für die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I verwendet werden können, sind die $\alpha_5\beta_1$ -, $\alpha_4\beta_1$ -, $\text{gpIIB}\beta_3$ -, $\alpha_v\beta_5$ - und $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptoren.

- 5 Besonders bevorzugt binden die Verbindungen der Formel I an den $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptor und können somit besonders bevorzugt als Liganden des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptor und seinen natürlichen Liganden überhöht oder erniedrigt ist, verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I werden bevorzugt zur Behandlung folgender Krankheiten verwendet:

- 15 Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation, und Angioplastie (Neointimabildung, Glattmuskelzellmigration und Proliferation),
akutes Nierenversagen,
- 20 Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien wie beispielsweise diabetische Angiopathien oder Retinopathie oder rheumatische Arthritis,
- 25 Blutplättchen vermittelter Gefäßverschluß, arterielle Thrombose, Schlaganfall, Reperfusionsschäden nach Myokardinfarkt oder Schlaganfall,
- 30 Krebserkrankungen, wie beispielsweise bei der Tumormetastasierung oder beim Tumorwachstum (tumorinduzierte Angiogenese),
- 35 Osteoporose (Knochenresorption nach Chemotaxis und Adhäsion von Osteoclasten an Knochenmatrix),
Bluthochdruck, Psoriasis, Hyperparathyroismus, Paget'sche Erkrankung, maligne Hypercalcämie, metastatische osteolytische Läsionen, Entzündung, Wundheilung, Herzinsuffizienz, Kongestives Herzversagen CHF, sowie bei
- 40 anti-viraler, anti-mykotischer, anti-parasitärer oder antibakterieller Therapie und Prophylaxe (Adhäsion und Internalisierung).

Vorteilhafterweise können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mindestens einer weiteren Verbindung verabreicht werden, um in einer Reihe von Indikationen eine verbesserte Heilwirkung zu erreichen. Diese weiteren Verbindungen können den gleichen oder einen anderen Wirkmechanismus wie die Verbindungen der Formel I aufweisen.

Die Arzneimittelzubereitungen können daher neben den Verbindungen der Formel I und den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen mindestens eine weitere Verbindung, abhängig von der Indikation jeweils aus einer der nachstehenden 10 Gruppen ausgewählt, enthalten.

Gruppe 1:

- 15 Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder -aggregation, wie beispielsweise Acetylsalicylsäure, Lysinacetylsalicylat, Pilsacetym, Dipyridamol, Abciximab, Thromboxan-Antagonisten, Fibrinogen-Antagonisten, wie beispielsweise Tirofiban, oder Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation wie beispielsweise Ticlopidin oder Clopidogrel,
- 20 Antikoagulantien, die die Thrombinaktivität oder -bildung verhindern, wie beispielsweise Inhibitoren von IIa, Xa, XIa, IXa oder VIIa,
- Antagonisten von blutplättchenaktivierenden Verbindungen und Selectin-Antagonisten
- 25 zur Behandlung von blutplättchenvermitteltem vaskulärem Verschuß oder Thrombose, oder

Gruppe 2:

- 30 Inhibitoren der Blutplättchenaktivierung oder -aggregation, wie beispielsweise GPIIb/IIIa-Antagonisten, Thrombin- oder Faktor Xa-Inhibitoren oder ADP-Rezeptor-Antagonisten, Serin-Protease Inhibitoren, Fibrinogen-senkende Verbindungen,
- 35 Selectin-Antagonisten, Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1 Inhibitoren der Leukozytenadhäsion Inhibitoren der Gefäßwandtransmigration, Fibrinolyse-modulierende Verbindungen, wie beispielsweise
- 40 Streptokinase, tPA, Plasminogenaktivierungs-Stimulantien, TAFI-Inhibitoren, XIa Inhibitoren oder PAI-1-Antagonisten, Inhibitoren von Komplementfaktoren, Endothelinrezeptor-Antagonisten, Tyrosinkinase-Inhibitoren,
- 45 Antioxidantien und Interleukin 8 Antagonisten

zur Behandlung von Myokardinfarkt oder Schlaganfall, oder

Gruppe 3:

- Endothelinantagonisten,
- 5 ACE-Inhibitoren,
- Angiotensinrezeptorantagonisten,
- Endopeptidase Inhibitoren,
- Beta-Blocker,
- Kalziumkanal-Antagonisten,
- 10 Phosphodiesterasehemmer und
- Caspaseinhibitoren

zur Behandlung von kongestiven Herzversagen, oder

15 Gruppe 4:

- Thrombininhibitoren,
- Inhibitoren des Faktors Xa,
- Inhibitoren des Koagulationsweges der zur Thrombinbildung führt wie beispielsweise Heparin oder niedermolekulare Heparine,
- 20 Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder -aggregation, wie beispielsweise GPIIb-IIIa-Antagonisten oder Antagonisten der durch vWF oder GPIb vermittelten Blutplättchenadhäsion und Aktivierung,
- Endothelinrezeptor-Antagonisten,
- 25 Stickstoffoxydsynthasehemmer,
- CD44-Antagonisten,
- Selectin-Antagonisten,
- MCP-1-Antagonisten,
- Inhibitoren der Signaltransduktion in proliferierenden Zellen,
- 30 Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten Zellantwort und
- Antioxidantien

zur Behandlung von Restenose nach Gefäßverletzung oder Stent-
35 implantation, oder

Gruppe 5:

- Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten Zellantwort,
- 40 Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,
- Inhibitoren von MMPs.
- Selectin-Antagonisten,
- Endothelin-Antagonisten,
- ACE-Inhibitoren,
- 45 Angiotensinrezeptor-Antagonisten und
- Glycosilierungshemmer oder AGE-Bildungs-Inhibitoren oder AGE-Breaker und Antagonisten Ihrer Rezeptoren, wie beispielsweise

RAGE,

zur Behandlung von diabetischen Angiopathien oder

5 Gruppe 6:

fettsenkende Verbindungen,
 Selectin-Antagonisten,
 Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1
 Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,

10 Inhibitoren von MMPs,

Endothelinantagonisten,
 Apolipoprotein A1-Antagonisten,
 Cholesterol-Antagonisten,
 HMG CoA Reduktase-Inhibitoren,

15 ACAT Inhibitoren,

ACE Inhibitoren,
 Angiotensinrezeptorantagonisten,
 Tyrosinkinaseinhibitoren,
 Proteinkinase C-Inhibitoren,

20 Kalzium-Kanal-Antagonisten,

LDL-Rezeptor-Funktionsstimulantien,
 Antioxidantien
 LCAT-Mimetika und
 Freie Radikal-Fänger

25

zur Behandlung von Atherosklerose oder

Gruppe 7:

cytostatische oder antineoplastische Verbindungen,

30 Verbindungen die die Proliferation inhibieren, wie beispielsweise

Kinaseinhibitoren und
 Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs

zur Behandlung von Krebs, vorzugsweise zur Inhibierung von Tumor-

35 wachstum oder -metastase, oder**Gruppe 8:**

Verbindungen zur Anti-resorptiven Therapie,

Verbindungen zur Hormon-Austausch-Therapie, wie beispielsweise

40 Östrogen- oder Progesteron-Antagonisten,

Rekombinantes humanes Wachstumshormon,
 Bisphosphonate, wie beispielsweise Alendronate
 Verbindungen zur Calcitonintherapie,
 Calcitoninstimulantien,

45 Kalzium-Kanal-Antagonisten,

Knochenbildungsstimulantien, wie beispielsweise Wachstumsfaktor-
 agonisten,

Interleukin-6-Antagonisten und
Src Tyrosinkinase-Inhibitoren

zur Behandlung von Osteoporose oder

5

Gruppe 9:

TNF-Antagonisten,

Antagonisten von VLA-4 oder VCAM-1,

Antagonisten von LFA-1, Mac-1 oder ICAMs,

10 Komplementinhibitoren,

Immunsuppressiva,

Interleukin-1-, -5- oder -8-Antagonisten und

Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren

15 zur Behandlung von rheumatoider Arthritis oder

Gruppe 10:

Collagenase,

PDGF-Antagonisten und

20 MMPs

zur verbesserten Wundheilung.

Unter einer Arzneimittelzubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und

25 ~~mindestens eine weitere Verbindung, abhängig von der Indikation~~

jeweils aus einer der vorstehenden Gruppen ausgewählt, wird eine kombinierte Verabreichung mindestens einer der Verbindungen der Formel I mit mindestens einer weiteren Verbindung jeweils ausgewählt aus einer der vorstehend beschriebenen Gruppen und

30 gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffen, verstanden.

Die kombinierte Verabreichung kann durch ein Stoffgemisch, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung.

35 abhängig von der Indikation jeweils aus einer der vorstehenden Gruppen ausgewählt, aber auch räumlich und/oder zeitlich getrennt erfolgen.

Bei der räumlich und/oder zeitlich getrennten Verabreichung

40 erfolgt die Verabreichung der Komponenten der Arzneimittelzubereitung, die Verbindungen der Formel I und die Verbindungen ausgewählt aus einer der vorstehend erwähnten Gruppen räumlich und/oder zeitlich getrennt.

45

Wundheilung
bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 10.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, wobei die Auswahl dieser Beispiele nicht limitierend ist.

I. Synthesebeispiele

I.A Vorstufen

10

Beispiel 1

tert-Butyl (2E/Z)-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-2-benzazepin-5-ylidene)ethanoat (1)

15 Zu einer Suspension aus 1.4 g NaH (50%ig, entölt) in 12 ml DMF wurde bei 0°C eine Lösung von 8.8 g (35 mmol) Diethylphosphonessigsäure-t-butylester in 12 ml DMF zugetropft und bis zum Auftreten einer klaren gelben Lösung nachgerührt. Anschließend wurden bei 0-5°C 25 ml einer DMF-Lösung von 5.2 g (29.7 mmol)

20 3,4-Dihydro-1H-2-benzazepin-1,5(2H)-dion (Tetrahedron Lett. 1993, 34, 5855) zugetropft und 3.5 h nachgerührt, wobei man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur ansteigen ließ. Zur Aufarbeitung wurde in 300 ml kalte 5%ige NaCl-Lösung eingegossen, das ausgeschiedene Produkt 4x mit Essigester extrahiert, die vereinigten

25 Essigesterphasen mit 5%iger Na₂CO₃- und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum zu einem zähen gelben Ölrückstand eingeeengt. Das E/Z-Gemisch wurde ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Hydrierung eingesetzt.

30 Beispiel 2

tert-butyl (1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl)-acetat (2)

Eine Suspension von 2.6 g 10%iger Pd/C in 30 ml Ethanol wurde
35 vorhydriert, anschließend eine Lösung von Verbindung 1 in 80 ml Ethanol zugegeben und bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme unter Normalbedingungen hydriert. Nach Absaugen und Auswaschen des Katalysators mit Ethanol wurde im Vakuum eingeeengt, der ölige Rückstand in Diethylether gelöst und die beginnende Kristallisation durch Zugabe von n-Hexan vervollständigt. Nach Absaugen
40 des Niederschlags und Nachwaschen mit n-Hexan wurden 6.8 g (83.4%, Stufe 1 und 2) weiße Kristalle, Fp 125-127°C, FAB-MS [M-H⁺]: 276, isoliert.

H O X 1 1 0 0

Beispiel 3

[5-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-1-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benz-azepin-2-yl]essigsäure (3)

- 5 Zu einer Suspension aus 0.96 g NaH (60%ig, entölt) in 12 ml DMF wurde bei 0-3°C eine Lösung von 6.28 g (22.8 mmol) von Verbindung 2 in 25 ml DMF eingetropft und bis zum Auftreten einer klaren gelblichen Lösung nachgerührt. Anschließend wurden 3.7 g (23.1 mmol) Bromessigsäuremethylester bei 5-10°C zugegeben und 40 min
- 10 nachgerührt, wobei man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur ansteigen ließ. Die Reaktionslösung wurde in kalte 5%ige NaCl-Lösung eingegossen, 3x mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte mit 5%iger K₂CO₃- und Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne eingengt.
- 15 Der zähe gelbe Ölrückstand wurde direkt in die nachfolgende Verseifung eingesetzt.

- Verbindung 1a wurde in 15 ml Dioxan gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur 23 ml 1n NaOH zugetropft. Nach 1 h wurde die
- 20 Reaktionslösung auf pH 7 eingestellt, das Dioxan im Vakuum weitgehend abdestilliert, mit Wasser verdünnt, mit 1 n NaOH auf pH 9 gebracht und mehrmals mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1 n KHSO₄-Lösung sauer gestellt (pH 2.5), die sich abscheidende Säure mit einem Ether/Essigester-Gemisch (4/1)
- 25 extrahiert, die organische Phase mit 0.5%iger KHSO₄- und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der zähe, ölige Rückstand wurde in einem CH₂Cl₂/Ether-Gemisch (1/1) gelöst, im Vakuum eingengt und durch Zusatz von wassergesättigtem n-Hexan zur Kristallisation gebracht. Nach
- 30 Absaugen und Auswaschen mit n-Hexan verblieben 5.2 g (68%, bezogen auf Stufe 3a) und b) weiße Kristalle; Fp 135-137°C, FAB-MS [M-H⁺]: 334.

Beispiel 4

- 35 N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-1H-benzimidazol-2-amin (Hydrochlorid) (4)

- a) Zu einer Lösung von 24,5 g Thiocarbonyldiimidazol und 1,56 g Imidazol in 600 ml CH₃CN wurden bei 0°C 20 g tert-Butyl-4-
- 40 aminobenzylcarbammat (89,97 mmol) - gelöst in 100 ml CH₃CN - zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurden 19,5 g 1,2-Phenylendiamin zugesetzt und erneut 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, 7x mit 10 %
- 45 Citronensäure- und 2x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über

Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (31,78 g; brauner Schaum) wurde direkt ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 373,15$. $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO) δ ppm: 9.5 und 9.05 (je s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15, 6.95, 6.75, 6.60 (je m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 1.35 (s, 9H).

- b) Rohprodukt 4a wurde zusammen mit 36,7 g HgO (gelb) und 0,4 g Schwefel in 750 ml Ethanol gelöst und 2 h auf Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend zweimal über Celite filtriert und zur Trockene eingedampft; 20,7 g, ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 339,15$.
- c) 7 g des Rohprodukts 4b wurden in 70 ml CH_2Cl_2 vorgelegt, 35 ml HCl in Diethylether (ges. bei 0°C) zugesetzt und 2 h bei RT nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen und getrocknet. 6,7 g brauner amorpher Feststoff; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 339,15$. $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO) δ ppm: 11.6 (s breit, 1H), 8.4 (s breit, 3H), 8.25 (s breit, 1H), 7.65 und 7.55 (je d, 2H), 7.45 und 7.3 (je m, 2H), 4.19 (m, 2H).

Beispiel 5

N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-N'-benzylharnstoff (5)

25

- a) 4-Aminobenzylamin (10,0 g, 81,85 mmol) in 150 ml CH_2Cl_2 wurde mit Triethylamin (6,8 g, 67,12 mmol) und dann bei 0°C mit Di-t-Butyldicarbonat (18,6 g, 85,0 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C und dann 2 h bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden 150 ml einer 1 % wäßrigen Citronensäure-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase 2 mal mit CH_2Cl_2 (150 ml) nachextrahiert. Erneutes Waschen mit H_2O , Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 und Eindampfen ergaben einen Feststoff, der mit wenig Diisopropylether ausgerührt, abgesaugt und getrocknet wurde. 13,0 g; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+-\text{tBu}] = 167,05$. $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.04 (2H, d), 6.61 (2H, d), 4.78 (1H, s br.), 4.17 (2H, d), 3.67 (2H, s br.), 1.46 (9H, s).

40

- b) Zu einer Lösung des geschützten Amins 5a (4,0 g, 17,99 mmol) und Triethylamin (1,82 g, 18,0 mmol) in 220 ml Toluol/DMF 10:1 wurde unter Eiskühlung Benzylisocyanat (2,40 g, 18,0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Ein Teil des gebildeten Harnstoffs konnte direkt als Niederschlag abfiltriert und getrocknet werden.

45

Das Filtrat wurde 2x mit H₂O, verdünnter Weinsäure bis pH 3 und erneut 2mal mit H₂O bis pH 5 gewaschen, die organische Phase dann getrocknet und eingedampft. Insgesamt wurden so 6,0 g erhalten; ESI-MS [M+H⁺-tBu] = 300,15.

5

- c) Der so erhaltene Harnstoff 5b wurde in 90 ml CH₂Cl₂ vorgelegt, bei 0°C TFA (2,24 g, 196,25 mmol) - gelöst in 90 ml CH₂Cl₂ - zugetropft. Nach 3 h wurden erneut 1 ml TFA zugegeben, dann über Nacht bei RT gerührt. Nach erneuter Zugabe von 1 ml TFA wurden noch 5 h gerührt, dann die Mischung auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat (2 x 50 ml) extrahiert. Die Wasserphase wurde mit 2n NaOH-Lösung basisch gestellt und mit CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) extrahiert. Der unlösliche Anteil zwischen den Phasen wurde abfiltriert und getrocknet.
- 15 4 g; ESI-MS [2M+H⁺] = 511,35.
1H-NMR (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.52 (1H, s), 7.39-7.07 (9H, m), 6.62 (1H, t), 4.27 (2H, d), 3.61 (2H, s).

I.B Verbindungen der Formel I

20

Beispiel I

tert-butyl [2-(2-([4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)benzyl]amino)-2-oxoethyl)-1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl]-acetat (I)

25

- Zu 0,87 g (2,6 mmol) Verbindung 3 und 0,73 g (2,6 mmol) N-[4-Aminomethyl]phenyl]-1H-benzimidazol-2-amin-hydrochlorid 4 in 12 ml DMF wurden bei 0°C 0,52 g (5,2 mmol) N-Methylmorpholin zugetropft, anschließend innerhalb 20 min 0,85 g (2,6 mmol) TOTU portionsweise eingetragen und 1 h bei 0°C nachgerührt. Die braune Reaktionslösung wurde in Eiswasser eingegossen, der bräunlich amorphe Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in 70 ml Essigester gelöst, 4x mit 5%iger K₂CO₃-Lösung, zuletzt mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum zu einem braunen, amorphen Rückstand eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) verblieben 0,54 g (38 %) amorphes Pulver; FAB-MS [M-H⁺]: 554.
- 30
- 35

Beispiel II

- 40 [2-(2-([4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)benzyl]amino)-2-oxoethyl)-1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl]essigsäure (II)

- 0,53 g (10 mmol) des t-Butylester aus Beispiel I wurden in einem Gemisch aus 10 ml CH₂Cl₂, 5 ml Eisessig und 0,25 ml Wasser gelöst, mit 7 ml 4n HCl in Dioxan versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde gegen Ende unter Zusatz von Toluol im Vakuum abdestilliert und der
- 45

Rückstand säulenchromatographisch (Eluent: CH_2Cl_2 /MeOH/50%ige Essigsäure, 45/5/1) gereinigt. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Digerieren mit Ether verblieben 0,42 g (84 %) amorphes Pulver; FAB-MS $[M-H^+]$: 498.

5

Beispiel III

tert-butyl (2-(2-[(4-[(benzylamino)carbonyl]amino)benzyl]amino)-2-oxoethyl)-1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl)acetate (III)

10

130 mg (0,39 mmol) der Säure 3 werden in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst und bei 0°C 0,07 ml Hünig-Base und 77 mg EDC (0,4 mmol) zugegeben.

Nach 1 h werden 100 mg Amin 5 in 10 ml DMF gelöst zugetropft und noch 1 h gerührt. Es werden 16 h bei Raumtemp. gerührt, die

15 Lösung dann eingeeengt, in CH_2Cl_2 /Wasser aufgenommen und mit 1 % Zitronensäure, 5 % NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Die organ. Phase wird getrocknet und eingeeengt (92 mg). ESI-MS $[M+H^+] = 571$.

Beispiel IV

20 (2-(2-[(4-[(benzylamino)carbonyl]amino)benzyl]amino)-2-oxoethyl)-1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl)acetic acid

40 mg (0,07 mmol) des Beispiels III werden in 3 ml Trifluoressigsäure gelöst und 2 h bei 0°C sowie 16 h bei Raumtemp. gerührt. Es

25 wird eingeeengt, mehrfach mit CH_2Cl_2 kodestilliert und getrocknet (31,8 mg). ESI-MS $[M+H^+] = 515$.

II. Biologische Beispiele

30 Beispiel 1

Integrin $\alpha_v\beta_3$ -Assay

Zur Identifizierung und Bewertung von Integrin- $\alpha_v\beta_3$ -Liganden wurde ein Festsystem verwendet, das auf einer Kompetition zwischen dem

35 natürlichen Integrin $\alpha_v\beta_3$ -Liganden Vitronectin und der Testsubstanz um die Bindung an Festphasen-gebundenes Integrin- $\alpha_v\beta_3$ basiert.

Durchführung

40

- Microtiterplatten beschichten mit 250 ng/ml Integrin- $\alpha_v\beta_3$ in 0,05 M NaHCO_3 pH 9,2; 0,1 ml/well;

- Absättigen mit 1 % Milchpulver/Assaypuffer; 0,3 ml/well;

45 0,5 h/RT

88

- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/Assaypuffer
- Testsubstanz in 0,1 % Milchpulver/Assaypuffer, 50 µl/well +
0 µg/ml bzw. 2 µg/ml human Vitronectin (Boehringer Ingelheim
5 T007) in 0,1 % Milchpulver/Assaypuffer, 50 µl/well; 1 h/RT
- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/Assaypuffer
- 1 µg/ml anti human Vitronectin Antikörper gekoppelt an
10 Peroxidase (Kordia SAVN-APHRP) in 0,1 % Milchpulver/Assay-
puffer; 0,1 ml/well; 1 h/RT
- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/Assaypuffer
- 15 - 0,1 ml/well Peroxidasesubstrat
- Reaktion stoppen mit 0,1 ml/well 2 M H₂SO₄
- Messung der Absorption bei 450 nm

20

Integrin- $\alpha_v\beta_3$: Human-Placenta wird mit Nonidet solubilisiert und Integrin- $\alpha_v\beta_3$ an einer GRGDS-PK-Matrix affinitätsgereinigt (Elution mit EDTA). Verunreinigungen durch Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ und humanes Serumalbumin sowie das Detergens und EDTA werden durch Anionen-
25 austauschchromatographie entfernt.

Assaypuffer: 50 mM Tris pH 7,5; 100 mM NaCl; 1 mM CaCl₂; 1 mM MgCl₂; 10 µM MnCl₂

- Peroxidasesubstrat: 0,1 ml TMB-Lösung (42 mM TMB in DMSO) und
30 10 ml Substratpuffer (0,1 M Na-Acetat pH 4,9) mischen, dann
Zusatz von 14,7 µl 3 % H₂O₂.

- In dem Assay werden verschiedene Verdünnungen der Testsubstanzen eingesetzt und die IC₅₀-Werte bestimmt (Konzentration des Ligan-
35 den, bei der 50 % des Liganden verdrängt werden). Dabei zeigte
die Verbindung aus Beispiel II das beste Ergebnis.

Beispiel 2

Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Assay

40

Der Assay basiert auf einer Kompetition zwischen dem natürlichen Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ Liganden Fibrinogen und der Testsubstanz um
Bindung an Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$.

45

NOV 1990

Durchführung

- Microtiterplatten beschichten mit 10 µg/ml Fibrinogen (Calbiochem 341578) in 0,05 M NaHCO₃ pH 9,2; 0,1 ml/well;
 - 5 - Absättigen mit 1 % BSA/PBS; 0,3 ml/well; 30 min/RT
 - 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/PBS
 - 10 - Testsubstanz in 0,1 % BSA/PBS; 50 µl/well +
200 µg/ml Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ (Kordia) in 0,1 % BSA/PBS; 50 µl/well;
2 bis 4 h/RT
 - 3x Waschen wie oben
 - 15 - biotinylierter anti Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ Antikörper (Dianova CBL
130 B); 1:1000 in 0,1 % BSA/PBS; 0,1 ml/well; 2 bis 4 h/RT
 - 3x Waschen wie oben
 - 20 - Streptavidin-Peroxidase Komplex (B.M. 1089153) 1:10000 in 0,1 %
BSA/PBS; 0,1 ml/well; 30 min/RT
 - 3x Waschen wie oben
 - 25 - 0,1 ml/well Peroxidasesubstrat
 - Reaktion stoppen mit 0,1 ml/well 2 M H₂SO₄
 - 30 - Messung der Absorption bei 450 nm
- Peroxidasesubstrat: 0,1 ml TMB-Lösung (42 mM TMB in DMSO) und
10 ml Substratpuffer (0,1 M Na-acetat pH 4,9) mischen, dann
Zusatz von 14,7 µl 3 % H₂O₂
- 35 In dem Assay werden verschiedene Verdünnungen der Testsubstanzen
eingesetzt und die IC₅₀-Werte bestimmt (Konzentration des
Antagonisten, bei der 50 % des Liganden verdrängt werden).
Durch Vergleich der IC₅₀-Werte im Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ - und Integrin
 - 40 $\alpha_v\beta_3$ -Assay kann die Selektivität der Substanzen bestimmt werden.

NOV 11 00

Beispiel 3

CAM-Assay

Der CAM (Chorioallantoïnmembran) Assay dient als allgemein aner-
5 kanntes Modell zur Beurteilung der in vivo Aktivität von Integrin
 $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten. Er beruht auf der Inhibition von Angiogenese
und Neovaskularisation von Tumorgewebe (Am. J. Pathol. 1975, 79,
597-618; Cancer Res. 1980, 40, 2300-2309; Nature 1987, 329, 630).
Die Durchführung erfolgt analog zum Stand der Technik. Das Wachs-
10 tum der Hühnerembryo-Blutgefäße und des transplantierten Tumor-
gewebes ist gut zu verfolgen und zu bewerten.

Beispiel 4

Kaninchenaugen-Assay

15

In diesem in vivo Modell kann analog zu Beispiel 3 die Inhibition
der Angiogenese und Neovaskularisation in Gegenwart von Integrin
 $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten verfolgt und bewertet werden. Das Modell ist
allgemein anerkannt und beruht auf dem Wachstum der Kaninchen-
20 blutgefäße ausgehend vom Rand in die Cornea des Auges (Proc.
Natl. Acad. Sci. USA. 1994, 91, 4082-4085; Science 1976, 193,
70-72). Die Durchführung erfolgt analog zum Stand der Technik.

25

30

35

40

45

Integrinliganden

Zusammenfassung

5

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, die an Integrin-rezeptoren binden, deren Verwendung als Liganden von Integrin-rezeptoren, insbesondere als Liganden des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors, deren Verwendung, sowie Arzneimittelzubereitungen, enthaltend

10 diese Verbindungen.

15

20

25

30

35

40

45